

⑤①

Int. Cl. 2:

**C 07 D 403/06**

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 295/12

A 61 K 31/495

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DE 28 13 523 A 1**

①①

# **Offenlegungsschrift 28 13 523**

②①

Aktenzeichen:

P 28 13 523.1

②②

Anmeldetag:

29. 3. 78

④③

Offenlegungstag:

5. 10. 78

③①

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

30. 3. 77 V.St.v.Amerika 782651

4. 1. 78 V.St.v.Amerika 866882

⑤④

Bezeichnung:

5-[4-(Diarylmethyl)-1-piperazinyalkyl]-benzimidazol-Derivate

⑦①

Anmelder:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (Belgien)

⑦④

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat.; Vossius, D., Dipl.-Chem.;  
Hiltl, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦②

Erfinder:

Raeymaekers, Alfons H.M., Beerse; Gelder, Josephus L.H. van, Tielen;  
Boeckx, Gustaaf M., Oud-Turnhout; Hemeldonck, Lodewijk L. van,  
Rijkevorsel (Belgien)

**DE 28 13 523 A 1**

VOSSIUS · VOSSIUS · HILTL · TAUCHNER · HEUNEMANN  
PATENTANWÄLTE

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 86 · PHONE: (089) 47 40 75  
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29 453 VOPAT D

2813523

5 u.Z.: M 604 (Vo/Ra/kä)

Case: JAB 234 A

29. März 1978

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Beerse, Belgien

10

" 5-/4-(Diarylmethyl)-1-piperazinyllalkyl/-benzimidazol-  
Derivate "

15

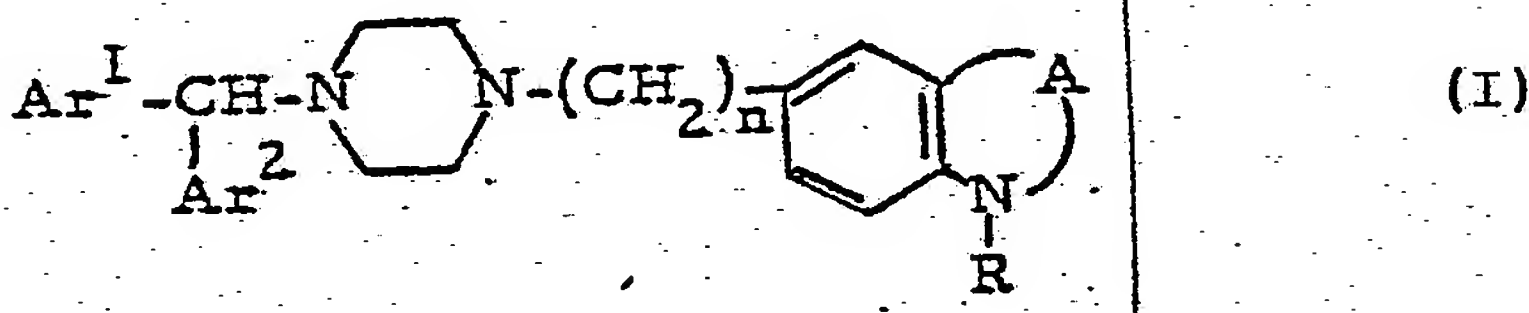
Priorität: 30. März 1977, V.St.A., Nr. 782 651  
4. Januar 1978, V.St.A., Nr. 866 882

P a t e n t a n s p r ü c h e

20

1) 5-/4-(Diarylmethyl)-1-piperazinyllalkyl/-benzimidazol-De-  
rivates der allgemeinen Formel I

25



30

35

in der Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> unabhängig voneinander jeweils eine Phe-  
nylgruppe, einen Halogenphenyl-, Niederalkylphenyl- oder  
Niederalkoxyphenylrest, eine Nitrophenyl-, Thienyl- oder  
Pyridinylgruppe bedeuten, R ein Wasserstoffatom, einen niede-  
ren Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Cycloal-  
kyl-, Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-, Aroyloxynieder-  
alkyl-, Niederalkylsulfonyloxyniederalkyl-, Halogennieder-  
alkyl-, Arylthioniederalkyl- oder Niederalkyloxyniederalkyl-  
rest darstellt, wobei die Arylreste gegebenenfalls durch ein  
oder zwei Halogenatome, niedere Alkyl- oder niedere Alkoxy-

809840/1010

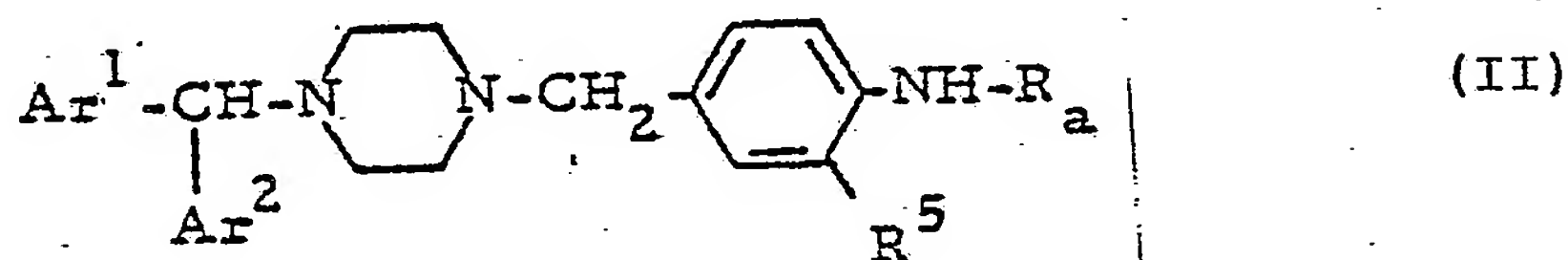
2813523

- 1 reste substituierte Phenylgruppen oder Thienyl- oder Pyridinyl-  
gruppen bedeuten, A einen der zweiwertigen Reste -NH-CO- oder  
-N=C(R<sup>1</sup>)- darstellen, die über das Stickstoffatom an den Ben-  
zolkern gebunden sind, wobei der Rest R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,  
5 einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-,  
Cycloalkyl- oder Arylrest, eine Aminogruppe, einen Niederalkyl-  
carbonylamino-, Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-, Aroyloxy-  
niederalkyl-, Niederalkyloxycarbonylamino-, Niederalkylamino-  
carbonylamino- oder Niederalkyloxycarbonylniederalkylrest be-  
10 deutet, wobei die Arylreste gegebenenfalls durch ein oder zwei  
Halogenatome, niedere Alkyl- oder niedere Alkoxyreste substi-  
tuierte Phenylgruppen oder Pyridinyl-, Furanyl- oder Thienyl-  
gruppen oder Halogenthienylreste darstellen und n den Wert 1  
oder 2 hat, mit der Maßgabe, daß der Rest R ein Wasserstoff-  
15 atom, einen niederen Alkyl- oder Cycloalkylrest und der Rest  
R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Cycloalkyl-  
oder Arylrest bedeutet, wenn n den Wert 2 hat,  
sowie ihre Salze mit Säuren.
- 20 2. 5-{4-[4-Fluorphenyl]-phenylmethyl}-1-piperazinylmethyl}-  
2-methyl-1-propyl-1H-benzimidazol und seine Salze mit Säuren.
3. N-{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-  
benzimidazol-2-yl}-acetamid und seine Salze mit Säuren.
- 25 4. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-propyl-1H-  
benzimidazol und seine Salze mit Säuren.
5. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-methyl-1-  
30 propyl-1H-benzimidazol und seine Salze mit Säuren.
6. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-pentyl-1H-  
benzimidazol und seine Salze mit Säuren.
- 35 7. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1,2-dimethyl-  
1H-benzimidazol und seine Salze mit Säuren.

- 1 8. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-2-methyl-1H-benzimidazol und seine Salze mit Säuren.
9. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-amin und seine Salze mit Säuren.
- 10 11. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-2-phenyl-1H-benzimidazol und seine Salze mit Säuren.
12. 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-2-phenyl-1H-benzimidazol und seine Salze mit Säuren.
- 15 13. 2-Butyl-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol und seine Salze mit Säuren.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel II

20



- 25 in der  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und  $\text{R}_a$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Niederalkyloxyniederalkylrest darstellt, wobei die Arylreste
- 30 kyl- oder niedere Alkoxyreste substituierte Phenylgruppen oder Thienyl- oder Pyridinylgruppen bedeuten und  $\text{R}^5$  eine Nitro- oder Aminogruppe darstellt.

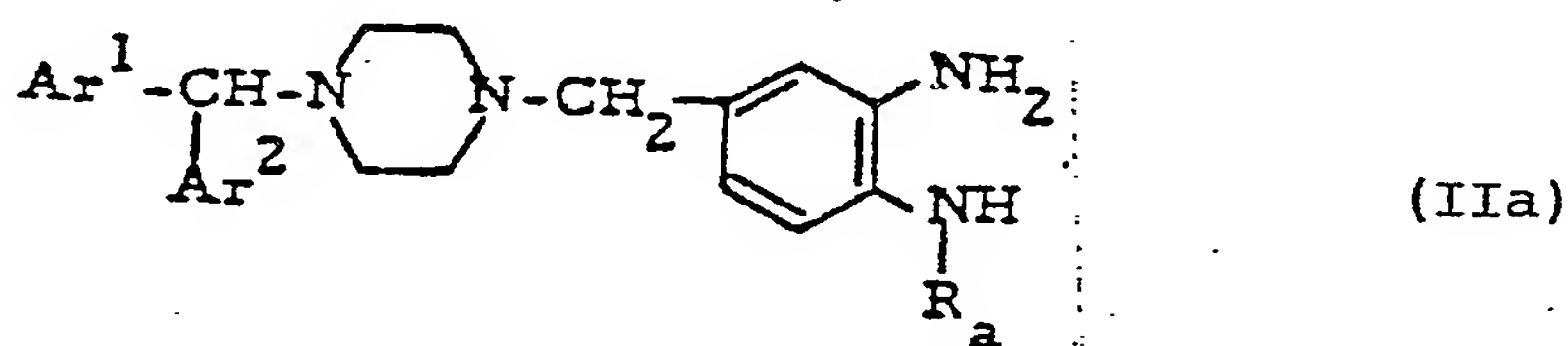
15. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-propyl-1,2-phenylendiamin.

35

16. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-pentyl-1,2-phenylendiamin.

- 1 17. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-methyl-1,2-phenylendiamin.
- 5 18. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-äthyl-1,2-phenylendiamin.
19. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-nitro-N-propylphenylenamin.
- 10 20. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-nitro-N-pentylphenylenamin.
21. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N-methyl-2-nitrophenylenamin.
- 15 22. 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N-äthyl-2-nitrophenylenamin.
23. .. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 20 (a) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen n den Wert 1 hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa

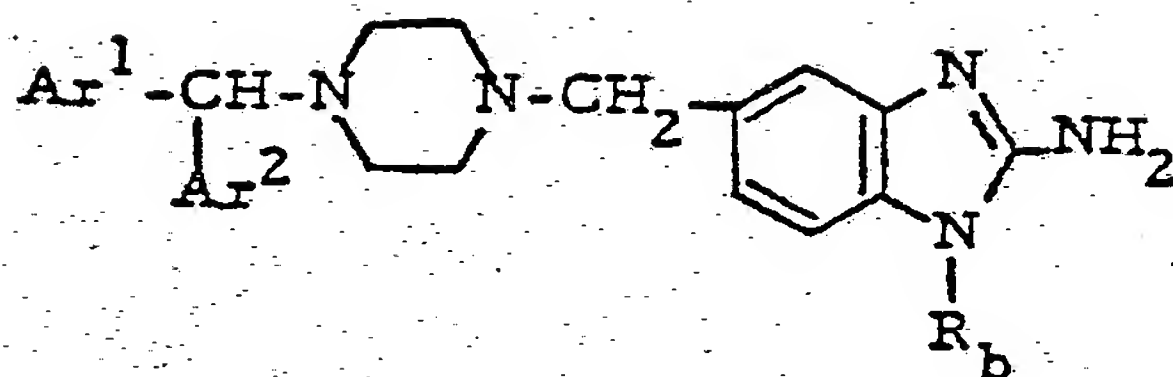
25



- 30 in der Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sub>a</sub> die vorstehend angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise mit einem Cyclisierungsmittel umgesetzt,
- (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'-c

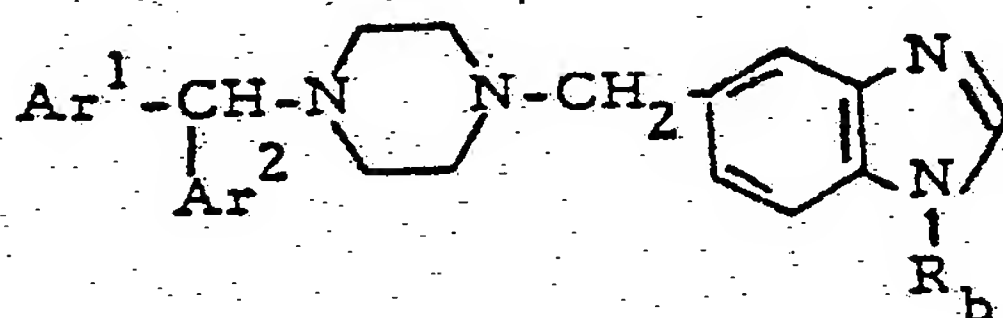
35

2813523



(I'-c)

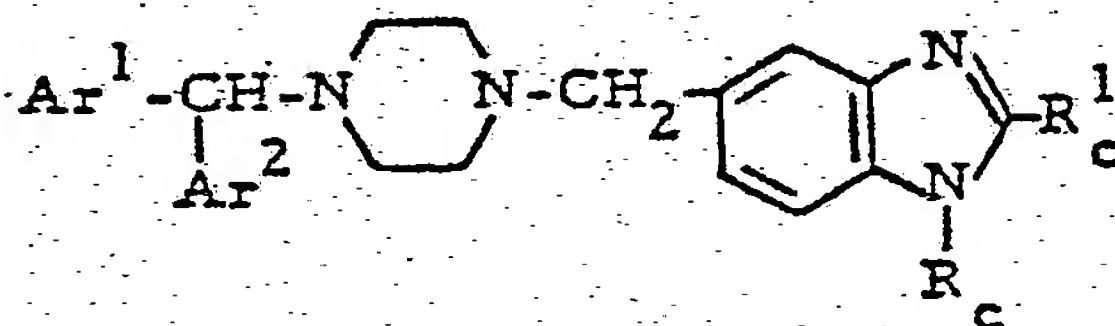
in der  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^2$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und  $\text{R}_b$  einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Niederalkyloxyniederalkylrest darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel I'-b



(I'-b)

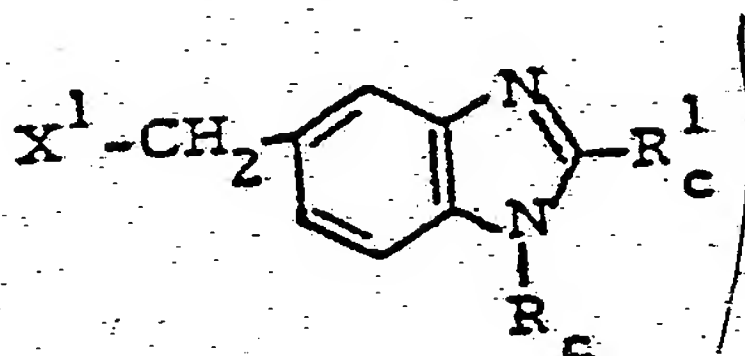
in der  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  und  $\text{R}_b$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben, mit einem Metallamid umgesetzt,

(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'-d



(I'-d)

in der  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^2$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben,  $\text{R}_c$  ein Wasserstoffatom darstellt oder die vorstehend für den Rest  $\text{R}_b$  angegebene Bedeutung hat und  $\text{R}_c^1$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl- oder Cycloalkylrest, eine Aminogruppe, einen Niederalkyl-carbonylamino-, Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-, Aroyloxyniederalkyl- oder Arylrest darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel IX



(IX)



1 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII

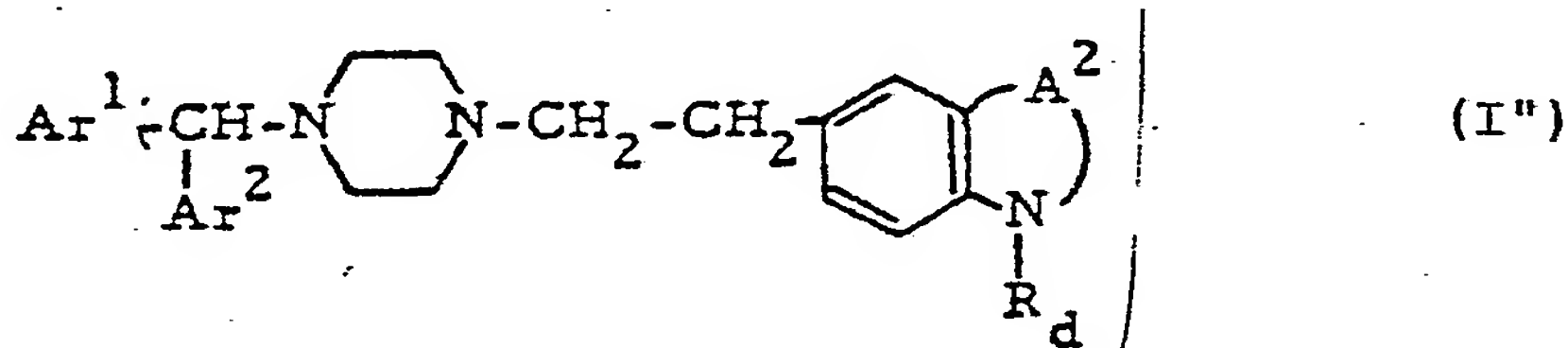


5

vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base und bei Rückflußtemperatur umgesetzt, wobei in den allgemeinen Formeln VIII und IX die Reste  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{R}_c$  und  $\text{R}_c^1$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und einer der Reste X oder X' eine 1-Piperazinygruppe darstellt, während der andere einen reaktionsfähigen Rest, wie ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Sulfonyloxygruppe, vorzugsweise die Methylsulfonyloxy- oder die 4-Methylphenylsulfonyloxygruppe bedeutet, oder

15

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I''

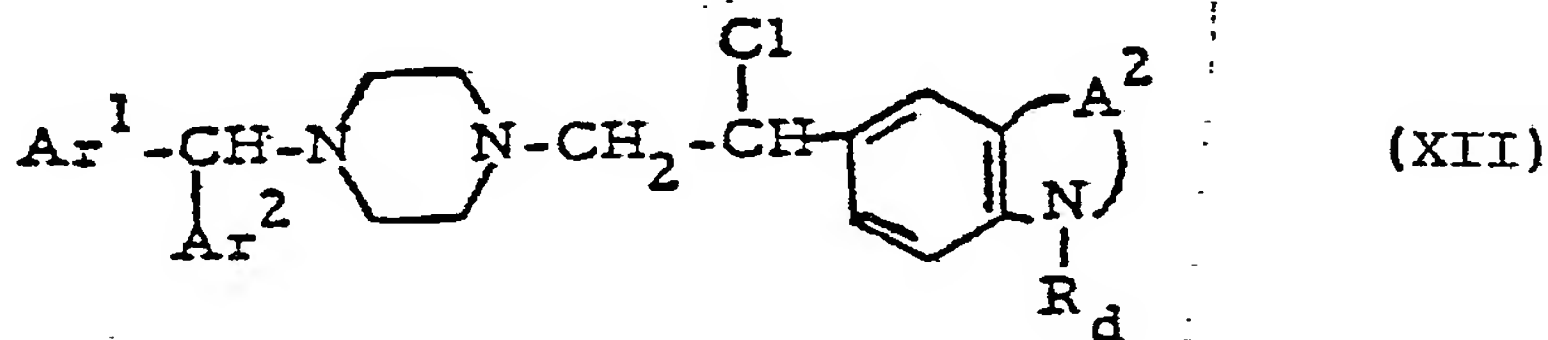


20

in der  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^2$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben,  $\text{R}_d$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Cycloalkylrest und  $\text{A}^2$  einen der Reste  $-\text{NH}-\text{CO}-$  oder  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_d^1)-$  darstellen, wobei  $\text{R}_d^1$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel XII

25

30



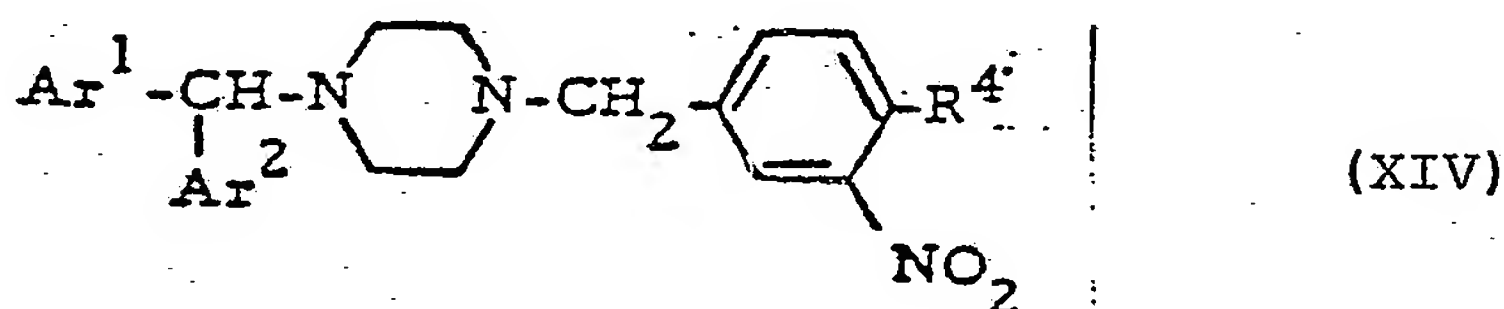
35

in der  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{R}_d$  und  $\text{A}^2$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben, reduktiv enthalogeniert, (e) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen die Reste A, R oder  $\text{R}^1$  eine der vorstehend unter

L

(a) bis (d) nicht angegebenen Bedeutungen haben, die Reste R, A oder R<sup>1</sup> der vorstehend gemäß (a) bis (d) erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise modifiziert und (f) die vorstehend gemäß (a) bis (e) erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls mit einer Säure in ein Salz überführt.

24. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R<sup>5</sup> eine Nitrogruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



in der Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> die vorstehend angegebene Bedeutung haben und R<sup>4</sup> ein Chloratom oder eine Methoxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV



vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel und bei leicht erhöhten Temperaturen umgesetzt und zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R<sup>5</sup> eine Aminogruppe bedeutet, die vorstehend erhaltene Verbindung, in der R<sup>5</sup> eine Nitrogruppe darstellt, in an sich bekannter Weise reduziert.

25. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 13 der allgemeinen Formel I zur Behandlung von durch Histamin hervorgerufene, allergische oder asthmatische Erkrankungen.

26. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß Anspruch 1 bis 13 als Wirkstoff sowie übliche Träger-, Hilfs- und Zusatzstoffe.



VOSSIUS · VOSSIUS · HILTL · TAUCHNER · HEUNEMANN  
PATENTANWÄLTE

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 86 · PHONE: (089) 47 40 75  
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29 453 VOPAT D

1

8-

2813523

5 u.Z.: M 604

Case: JAB 234 A

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Beerse, Belgien

10

" 5- $\overline{4}$ -(Diarylmethyl)-1-piperazinyalkyl]-benzimidazol-  
Derivate "

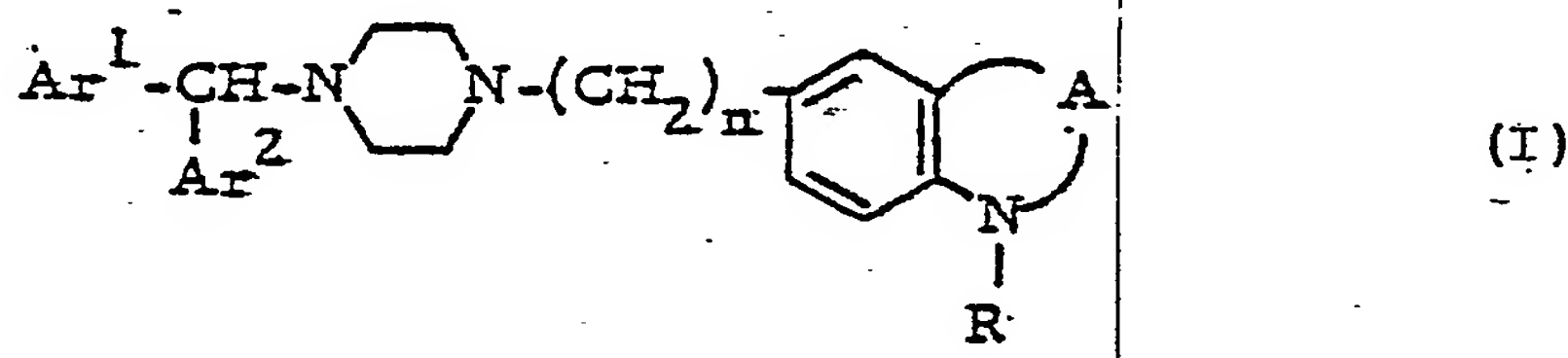
15

In den US-PSen 3 362 956 und 3 472 854 ist eine Anzahl von  
1-(Heterocyclalkyl)-piperazin-Derivaten und ihre depressi-  
ve Wirkung auf das autonome Nervensystem, das Cardiovascular-  
system und das Skelettmuskelsystem beschrieben. Die Verbin-  
dungen der Erfindung unterscheiden sich von den bekannten Ver-  
bindungen hauptsächlich aufgrund der unterschiedlichen Struk-  
tur des Benzimidazol-Ringsystems oder durch die Stellung, in  
der der Piperazinylmethylrest an diese gebunden ist.

20

25

Die Erfindung betrifft 5- $\overline{4}$ -(Diarylmethyl)-1-piperazinyalkyl]-  
benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel I



30

in der  $Ar^1$  und  $Ar^2$  unabhängig voneinander jeweils eine Phe-  
nylgruppe, einen Halogenphenyl-, Niederalkylphenyl- oder Nie-  
deralkoxyphenylrest, eine Nitrophenyl-, Thienyl- oder  
Pyridinylgruppe bedeuten, R ein Wasserstoffatom, einen niede-  
ren Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Cycloal-  
kyl-, Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-, Aroyloxynieder-

L

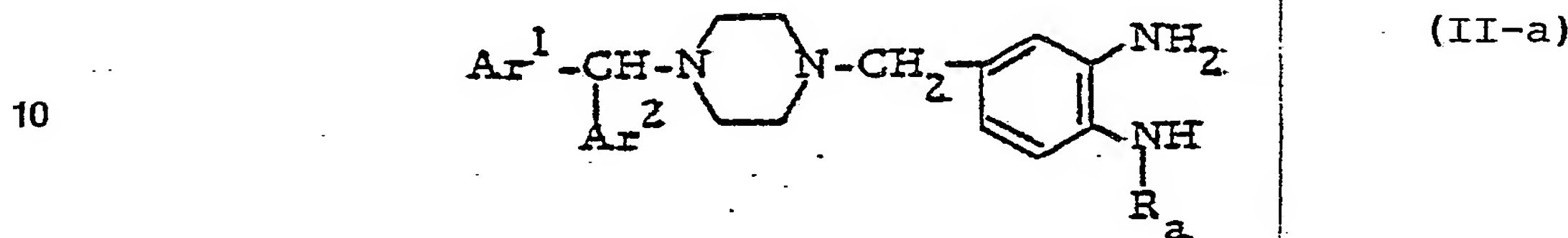
809840/1010

L

- 1 alkyl-, Niederalkylsulfonyloxyniederalkyl-, Halogennieder-  
alkyl-, Arylthioniederalkyl- oder Niederalkyloxyniederalkyl-  
rest darstellt, wobei die Arylreste gegebenenfalls durch ein  
oder zwei Halogenatome, niedere Alkyl- oder niedere Alkoxy-  
5 reste substituierte Phenylgruppen oder Thienyl- oder Pyridi-  
nylgruppen bedeuten, A einen der zweiwertigen Reste -NH-CO-  
oder -N=C(R<sup>1</sup>)- darstellen, die über das Stickstoffatom an den  
Benzolkern gebunden sind, wobei der Rest R<sup>1</sup> ein Wasserstoff-  
atom, einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxynieder-  
10 alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest, eine Aminogruppe, einen  
Niederalkylcarbonylamino-, Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-,  
Aroyloxyniederalkyl-, Niederalkyloxycarbonylamino-, Nieder-  
alkylaminocarbonylamino- oder Niederalkyloxycarbonylniederalkyl-  
rest bedeutet, wobei die Arylreste gegebenenfalls durch  
15 ein oder zwei Halogenatome, niedere Alkyl- oder niedere Alkoxy-  
reste substituierte Phenylgruppen oder Pyridinyl-, Furanyl-  
oder Thienylgruppen oder Halogenthienylreste darstellen und  
n den Wert 1 oder 2 hat, mit der Maßgabe, daß der Rest R  
ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Cycloalkyl-  
20 rest und der Rest R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen niederen Al-  
kyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest bedeutet, wenn n den Wert 2  
hat,  
sowie ihre Salze mit Säuren.
- 25 Der Ausdruck "niederer Alkylrest" bedeutet unverzweigte oder  
verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoff-  
atomen, wie die Methyl-, Äthyl-, 1-Methyläthyl-, Propyl-,  
1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl-, Butyl-, Pentyl- oder He-  
xylgruppe. Der Ausdruck "Cycloalkylrest" bedeutet cyclische  
30 Kohlenwasserstoffreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie die  
Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe.  
Unter dem Ausdruck "Halogenatom" sind Halogenatome mit einem  
Molekulargewicht unter 127 zu verstehen, d.h. Fluor-, Chlor-,  
Brom- oder Jodatome.

- 1 Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n den Wert  
5 1 hat (nachstehend als Verbindungen I' bezeichnet), können allgemein durch Umsetzung eines substituierten Phenylendiamins der allgemeinen Formel II-a

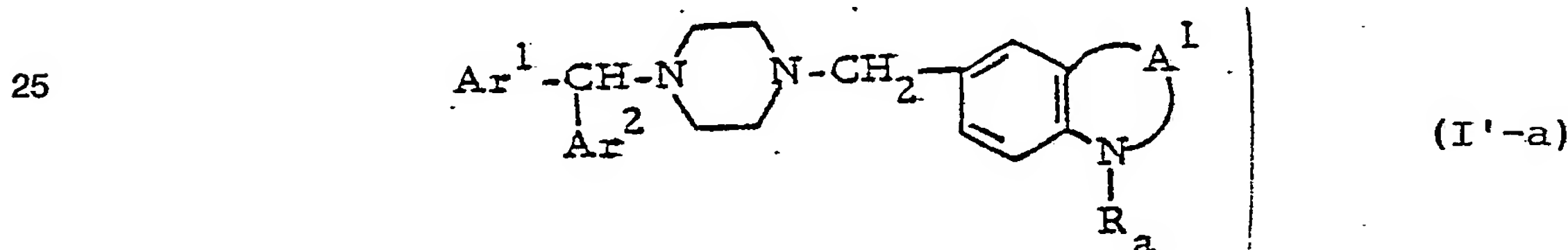


in der  $\text{Ar}^1$  und  $\text{Ar}^2$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und  $\text{R}_a$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Niederalkyloxyniederalkylrest darstellt, mit einem Cyclisierungsmittel hergestellt werden. Gegebenenfalls können die Reste R und  $\text{R}^1$   
15 der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I'

nach bekannten Verfahren modifiziert werden.

20

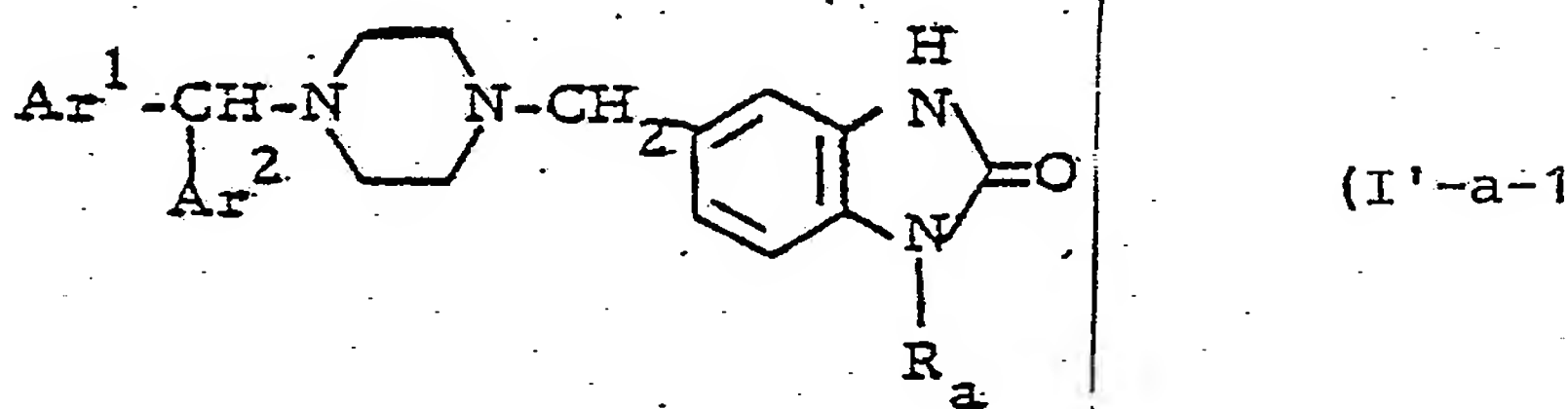
Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel II-a können durch direkte Cyclisierung die Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a erhalten werden



in der  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  und  $\text{R}_a$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und  $\text{A}^1$  einen der Reste  $-\text{NH}-\text{CO}-$  oder  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_a^1)-$  darstellen, wobei der Rest  $\text{R}_a^1$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest, eine Aminogruppe, einen Niederalkylcarbonylamino-,  
30 Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-, Niederalkyloxycarbonylamino-, Niederalkyloxycarbonylniederalkyl- oder Aroyloxyniederalkylrest bedeutet.

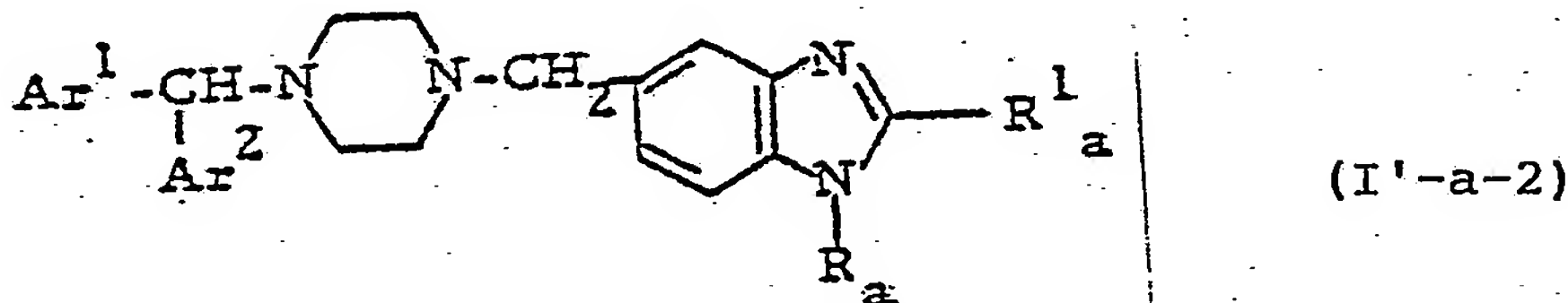
Die Cyclisierung von 1,2-Phenylendiaminen der allgemeinen Formel II-a zur Herstellung von Benzimidazolen und Benzimidazol-2-on-Verbindungen ist bekannt und kann unter den in der Literatur für die Herstellung der bekannten Benzimidazol- und Benzimidazol-2-on-Verbindungen aus den entsprechenden Phenylendiaminen beschriebenen Bedingungen durchgeführt werden. In Abhängigkeit von der Art des Restes A<sup>1</sup> in den herzustellenden Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a können beispielsweise folgende Cyclisierungsmittel eingesetzt werden:

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a, in der A<sup>1</sup> den Rest -NH-CO- darstellt, d.h. den Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a-1



können Harnstoff, Phosgen oder ein Alkalimetallisocyanat als Cyclisierungsmittel eingesetzt werden. Gute Ergebnisse werden bei Verwendung von Harnstoff erhalten, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a-1 günstigerweise durch Erhitzen der Reaktionsteilnehmer unter Rühren in Abwesenheit von Lösungsmitteln erhalten werden.

Bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a, in der A<sup>1</sup> den Rest der allgemeinen Formel -N=C(R<sub>a</sub><sup>1</sup>)- darstellt, d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a-2



hängt die Art des zu verwendenden Cyclisierungsmittels außerdem von der Natur des Restes  $R_a^1$  in der Formel I'-a-2 ab.

Wenn der Rest  $R_a^1$  ein Wasserstoffatom darstellt, dann kann Ameisensäure oder ein 1,1',1''-[Methylidintris-(oxy)]-tris-(niederalkan) verwendet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Cyclisierung durch Erhitzen eines Gemisches einer Verbindung der allgemeinen Formel II-a mit 1,1',1''-[Methylidintris-(oxy)]-trisäthan in Essigsäure unter Rühren durchgeführt.

Wenn der Rest  $R_a^1$  einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest darstellt, dann kann man vorteilhaft eine Carbonsäure der allgemeinen Formel III



in der  $R^2$  einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Hydroxyniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest darstellt, verwenden, oder ein funktionelles Derivat einer solchen Säure, beispielsweise ein Säurehalogenid, einen Ester, Amid oder ein Nitril oder einen Iminoester der allgemeinen Formel IV



in der  $R^2$  die vorstehend angegebene Bedeutung hat, oder einen Aldehyd der allgemeinen Formel V



oder dessen Additionsprodukt mit einem Alkalimetallhydrogensulfit. Wenn als Cyclisierungsmittel ein Aldehyd verwendet wird, dann kann dem Reaktionsgemisch ein geeignetes Oxidationsmittel, beispielsweise Nitrobenzol, Quecksilber-II-oxid, ein Kupfer-II- oder ein Bleisalz oder ein anderes bekanntes Oxidationsmittel zugesetzt werden. Auch ein Überschuß des



- 1 Aldehydes selbst kann als Oxidationsmittel wirken. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorstehend beschriebenen Cyclisierungsreaktion wird ein Iminoester der allgemeinen Formel IV verwendet. Die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I'-a-2 werden dabei leicht erhalten, indem die Reaktions-  
5 teilnehmer zuerst einige Zeit bei Raumtemperatur und danach bei erhöhter Temperatur in einem sauren Medium, wie Essigsäure, oder einem niederen Alkohol, dem eine Säure, wie Salzsäure, zugesetzt wurde, gerührt werden. Wenn der Iminoester der allgemeinen Formel IV in Form eines Säure-Additionssalzes vor-  
10 liegt, dann muß keine zusätzliche Säure zugesetzt werden.

- Wenn  $R_a^1$  eine Aminogruppe darstellt, dann kann der Ringschluß mit Cyanamid oder einem Metallsalz davon, vorzugsweise einem  
15 Alkali- oder Erdalkalimetallsalz, oder mit Bromcyan erreicht werden. Die Ringschlußreaktion mit Cyanamid kann durch Erhitzen des substituierten Phenylendiamins mit Cyanamid in Gegenwart einer nicht oxidierenden Säure, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder  
20 Essigsäure, unter Rühren erreicht werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise in wäßrigem Medium durchgeführt. Es können jedoch auch Gemische von Wasser mit einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise halogenierten aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Dichlormethan, Tri-  
25 chlormethan, 1,2-Dichloräthan oder Chlorbenzol, vorteilhaft eingesetzt werden, insbesondere wenn eine organische Säure verwendet wird. Günstigerweise wird das Phenylendiamin zunächst in ein Säureadditionssalz umgewandelt, und dann mit Cyanamid umgesetzt. Bei der Verwendung von Metallcyanamiden als Cycli-  
30 sierungsmittel wird die Säure im Überschuß zugesetzt, um das Cyanamid aus dem Salz freizusetzen. Der Ringschluß mit Bromcyan wird vorteilhafterweise in einem wäßrigen Medium bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Phenylendiamin wird vorzugsweise in Form eines Dihydrochlorids oder anderen Salzes  
35 verwendet.

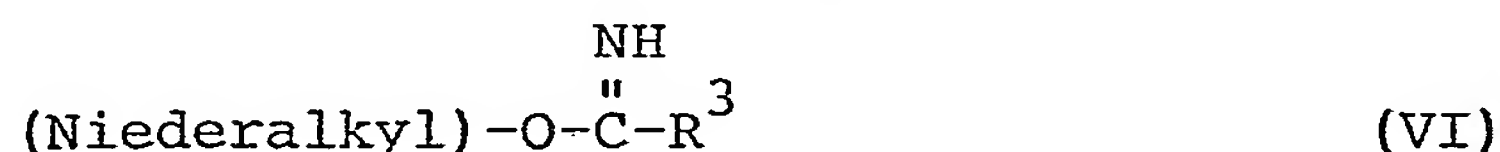


- 14 -

. 14.

2813523

1 Wenn  $R^1_a$  einen Niederalkylcarbonylamino-, Niederalkylcarbonyl-  
oxyniederalkyl-, Aroyloxyniederalkyl-, Niederalkyloxycarbonyl-  
amino- oder Niederalkyloxycarbonylniederalkylrest darstellt,  
dann kann als Cyclisierungsmittel eine Verbindung der allge-  
5 meinen Formel VI eingesetzt werden,

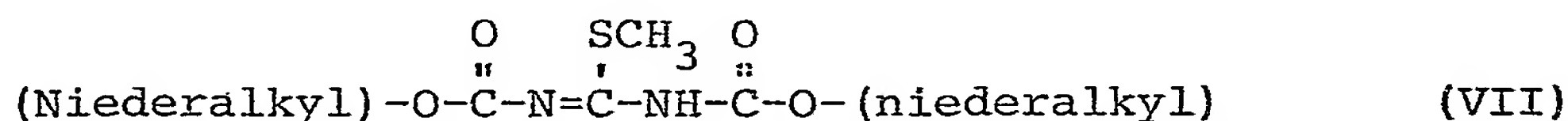


in der  $R^3$  einen Niederalkylcarbonylamino-, Niederalkylcarbo-  
nyloxyniederalkyl-, Aroyloxyniederalkyl-, Niederalkyloxycar-  
10 bonylamino- oder Niederalkyloxycarbonylniederalkylrest be-  
deutet. Die Umsetzung kann durch Erhitzen der Reaktionsteil-  
nehmer in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise einer niederen  
aliphatischen Carbonsäure, wie Essigsäure oder Propionsäure  
unter Rühren durchgeführt werden. Wenn der Rest  $R^3$  in der  
15 allgemeinen Formel VI einen Niederalkylcarbonylaminorest dar-  
stellt, wird die vorstehend beschriebene Umsetzung vorzugs-  
weise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie  
einem halogenierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Dichlor-  
methan oder Trichlormethan, durchgeführt.

20

Wenn  $R^1_a$  einen Niederalkyloxycarbonylaminorest darstellt,  
dann kann als Cyclisierungsmittel auch eine Verbindung der  
allgemeinen Formel VII

25



30

verwendet werden und die Cyclisierung gemäß der vorstehend  
für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel  
I'-a-2, in der  $R^1_a$  einen Niederalkylcarbonylamino- oder Nie-  
deralkyloxycarbonylaminorest bedeutet, durchgeführt werden.

35

Einige der Verbindungen der allgemeinen Formeln I'-a-1 und  
I'-a-2 können gegebenenfalls in andere Verbindungen der all-  
gemeinen Formel I' umgewandelt wer-  
den, indem die Reste  $R_a$  und  $R^1_a$  in an sich bekannter Weise  
modifiziert oder substituiert werden.

- 1 Beispielsweise können die Verbindungen der allgemeinen Formel  
I', in der  $R^1$  eine Aminogruppe darstellt,  
auch aus den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen For-  
mel I hergestellt werden, in der  $R^1$  einen Niederalkyloxycar-  
5 bonylaminorest bedeutet, wobei letztere in bekannter Weise de-  
carboxyliert werden, beispielsweise durch Behandlung mit einer  
wäßrigen Base.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der  
10  $R^1$  einen Niederalkylaminocarbonylaminorest darstellt, kön-  
nen leicht aus den entsprechenden Verbindungen der allgemei-  
nen Formel I hergestellt werden, in der  $R^1$  eine Aminogruppe  
bedeutet, wobei letztere mit einem Isocyanato-niederalkan  
in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydro-  
15 furan, erhitzt und gerührt werden.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der  
 $R$  und/oder  $R^1$  einen Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-  
oder einen Aryloxyniederalkylrest darstellen, können durch  
20 O-Acylierung einer entsprechenden Hydroxyniederalkyl-substi-  
tuierten Verbindung mit einem geeigneten Acylierungsmittel,  
hergestellt werden. Als Acylierungsmittel kommen Derivate  
von niederen aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren,  
vorzugsweise Säurehalogenide, wie die Chloride, oder Anhydride,  
25 in Frage. Die Acylierungsreaktion kann in bekannter Weise  
durchgeführt werden.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der  
 $R$  und/oder  $R^1$  einen Hydroxyniederalkylrest darstellen,  
30 können aus ihren Estern, beispielsweise mit einer niederen  
aliphatischen oder einer niederen aromatischen Carbonsäure,  
durch alkalische Hydrolyse der letzteren erhalten werden.

- In ähnlicher Weise können Verbindungen der allgemeinen Formel  
35 I', in der  $R$  einen Niederalkylsulfonyloxy-  
niederalkylrest darstellt, durch Umsetzung des entsprechenden

- 1 Alkohols mit einem geeigneten Niederalkansulfonylchlorid hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der

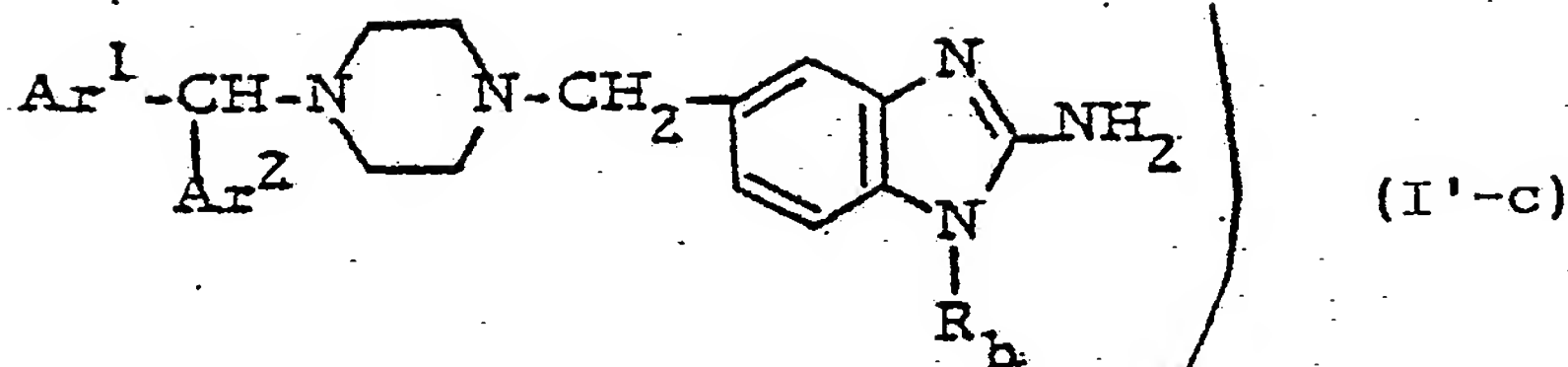
- 5 R einen Halogenniederalkylrest bedeutet, können auch aus den entsprechenden Verbindungen, in denen R einen Hydroxyniederalkylrest darstellt, durch Halogenierung mit einem bekannten Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid oder Phosphorylchlorid, erhalten werden. Die Jodide werden vorzugsweise  
10 aus den entsprechenden Chloriden oder Bromiden durch Substitution von Chlor oder Brom durch Jod hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der

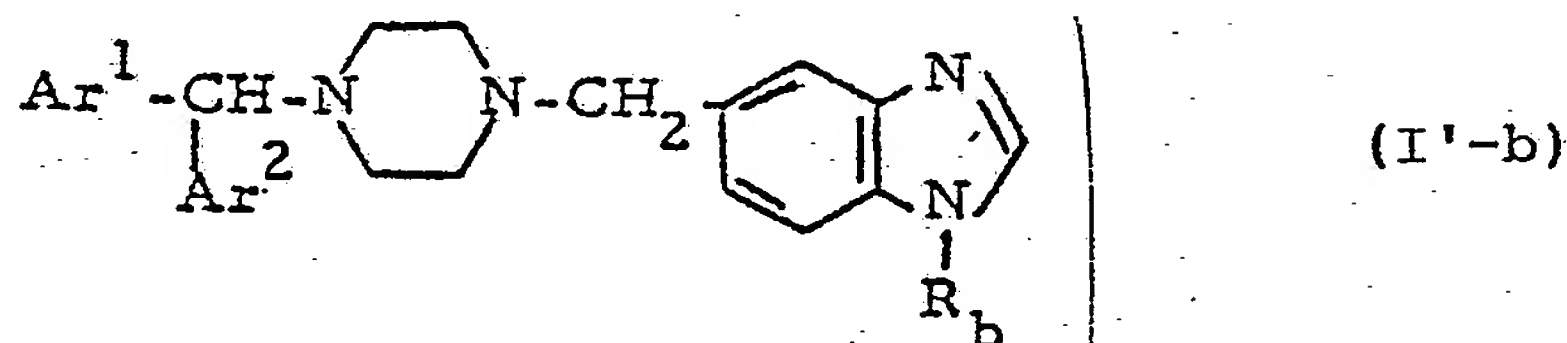
- 15 R einen Arylthioniederalkylrest darstellt, werden günstigerweise durch Umsetzung eines von der entsprechenden hydroxyniederalkylsubstituierten Verbindung abgeleiteten reaktiven Esters mit einem geeigneten Alkalimetallarenthiolat, vorzugsweise dem Natriumsalz, in einem inerten Reaktionsmedium, beispielsweise einem Gemisch aus einem niederen Alkohol, wie Methanol oder Äthanol, und einem verhältnismäßig polaren organischen Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Hexamethylphosphortriamid oder Dimethylsulfoxid, hergestellt. Geeignete reaktive Ester für diese Um-  
20 setzung sind die Halogenide oder die Sulfonatester, wie die Methansulfonate oder 4-Methylbenzolsulfonate. Die Herstellung der Halogenide und der Methansulfonate ist vorstehend beschrieben; andere reaktive Sulfonatester können nach dem Verfahren erhalten werden, das für die Herstellung von Niederalkylsulfonaten beschrieben wurde, wobei jedoch ein entsprechendes Sulfonylchlorid als Sulfonylierungsmittel verwendet  
30 wird.

Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der

- 35 A einen Rest der Formel  $-N=C(NH_2)-$  und R einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Niederalkyloxy-niederalkylrest darstellt, d.h. die Verbindungen der allgemeinen Formel I'-c

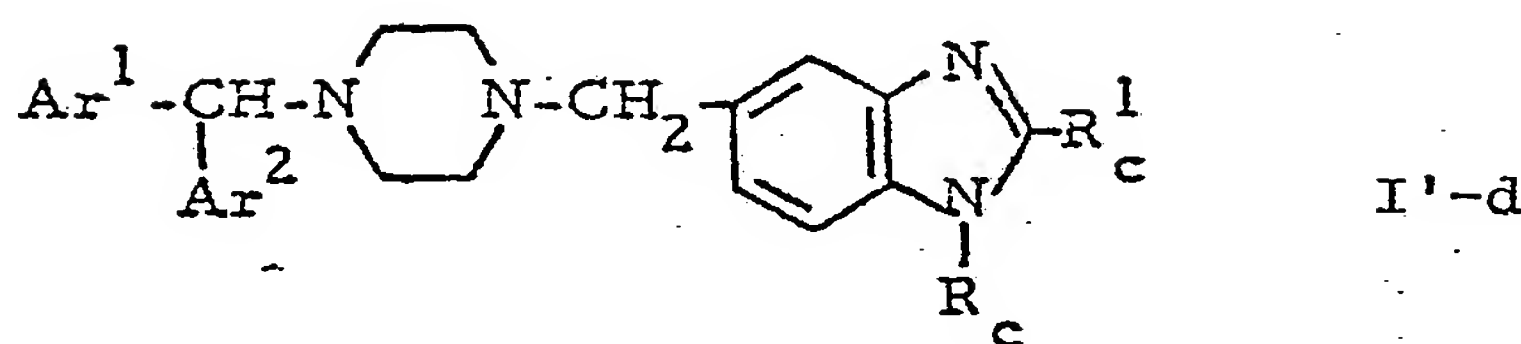
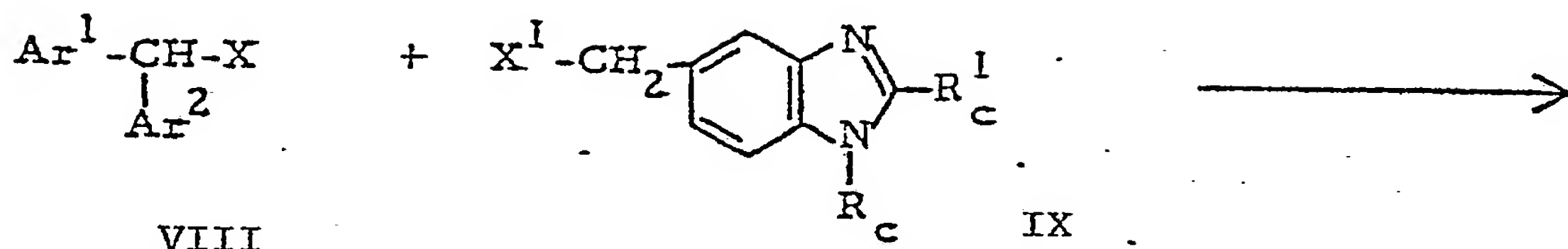


können auch durch Aminierung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I'-b



in der A den Rest  $-\text{N}=\text{CH}-$  darstellt, nach dem in J.Gen. Chem. USSR, 33 (1963), S. 2289, beschriebenen Verfahren mit einem Metallamid, vorzugsweise Natriumamid in einem organischen Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylanilin oder Dimethylbenzol, hergestellt werden, wobei das erste Lösungsmittel bevorzugt ist, wenn R einen Alkyl-, Arylniederalkyl- oder Niederalkyloxyniederalkylrest bedeutet, und das letztere, wenn R einen Cycloalkylrest darstellt.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der R ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl-, Cycloalkyl- oder Niederalkyloxyniederalkylrest darstellt (R wird als  $\text{R}_c$  bezeichnet) und A den Rest der allgemeinen Formel  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^1)-$  bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Arylniederalkyl- oder Cycloalkylrest, eine Aminogruppe, einen Niederalkylcarbonylamino-, Niederalkylcarbonyloxyniederalkyl-, Aroyloxyniederalkyl- oder Arylrest darstellt ( $\text{R}^1$  wird als  $\text{R}_c^1$  bezeichnet), d.h. der Verbindungen der allgemeinen Formel I'-d, besteht aus der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX nach folgendem Reaktionsschema:



- 15 In den allgemeinen Formeln VIII und IX haben  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{R}^c$  und  $\text{R}^1$  die vorstehend angegebene Bedeutung. Entweder X oder  $\text{X}^1$  bedeutet eine 1-Piperazinygruppe, während der andere Rest einen reaktiven Ester darstellt, beispielsweise ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Sulfonyloxygruppe, vorzugsweise eine Methylsulfonyloxy- oder 4-Methylphenylsulfonyloxygruppe.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII und IX wird vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder Propanol, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Methylbenzol oder Dimethylbenzol, einem Äther, wie 1,4-Dioxan oder 2,2'-Oxybispropan, einem Keton, wie 4-Methyl-2-pentanone, N,N-Dimethylformamid oder Nitrobenzol durchgeführt. Dem Reaktionsgemisch kann eine Base, beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -hydrogencarbonat, zugesetzt werden, um die im Verlauf der Umsetzung entstehende Säure zu binden. Als Umsetzungspromotor kann eine geringe Menge eines Metalljodids, wie Natrium- oder Kaliumjodid, zugesetzt werden. Eine leicht erhöhte Temperatur eignet sich zur Beschleunigung der Umsetzung, die vorzugsweise bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches ausgeführt wird.

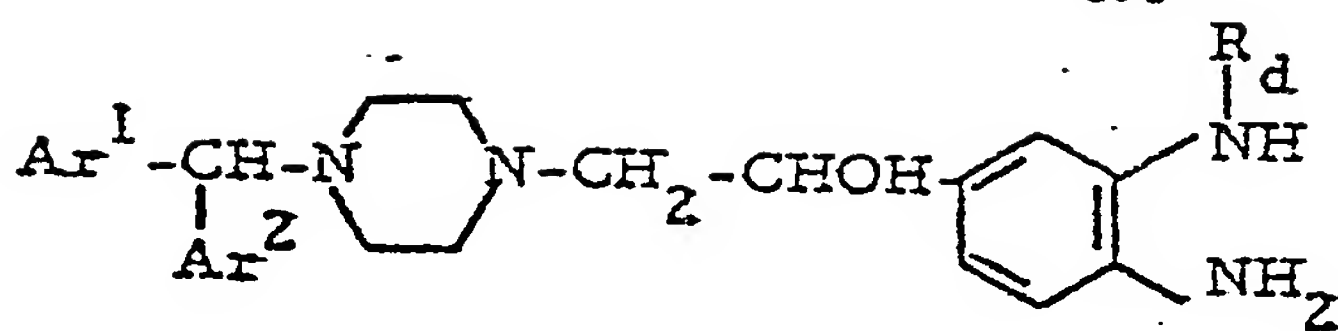


- 1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n den Wert 2 hat, d.h. die Verbindungen der allgemeinen Formel I", können nach folgender Reaktionsfolge erhalten werden:
- 5 Ein substituiertes Phenylendiamin der allgemeinen Formel X, in der  $Ar^1$  und  $Ar^2$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben, und  $R_d$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Cycloalkylrest bedeutet, wird mit einem Cyclisierungsmittel gemäß dem vorstehend für die Herstellung der Verbindungen der all-
- 10 gemeinen Formel I'-a aus den Verbindungen der allgemeinen Formel II-a beschriebenen Verfahren cyclisiert. Dabei wird ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XI erhalten, in der  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  und  $R_d$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und  $A^2$  einen der Reste  $-NH-CO-$  oder  $N=C(R_d^1)-$  darstellt,
- 15 wobei  $R_d^1$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest bedeutet. Die Verbindung der allgemeinen Formel XI wird danach mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Thionylchlorid, zu dem Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XII umgesetzt. Diese Verbindung wird sodann -
- 20 reduktiv enthalogeniert, beispielsweise in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium auf Aktivkohle. Dabei wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I" erhalten. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen wird dem Gemisch vorzugsweise eine geringe Menge eines Katalysatorgiftes, wie Thiophen, zugesetzt.
- 25 Die beschriebene Reaktionsfolge verläuft nach folgendem Schema:

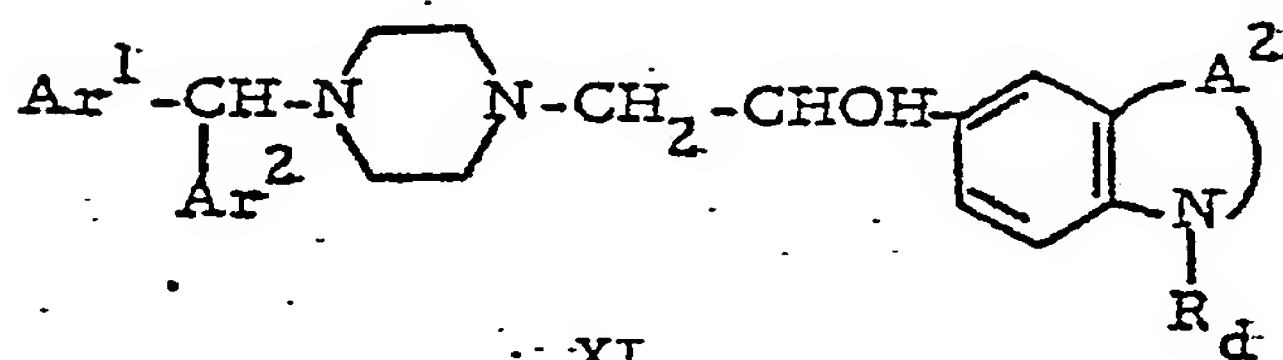
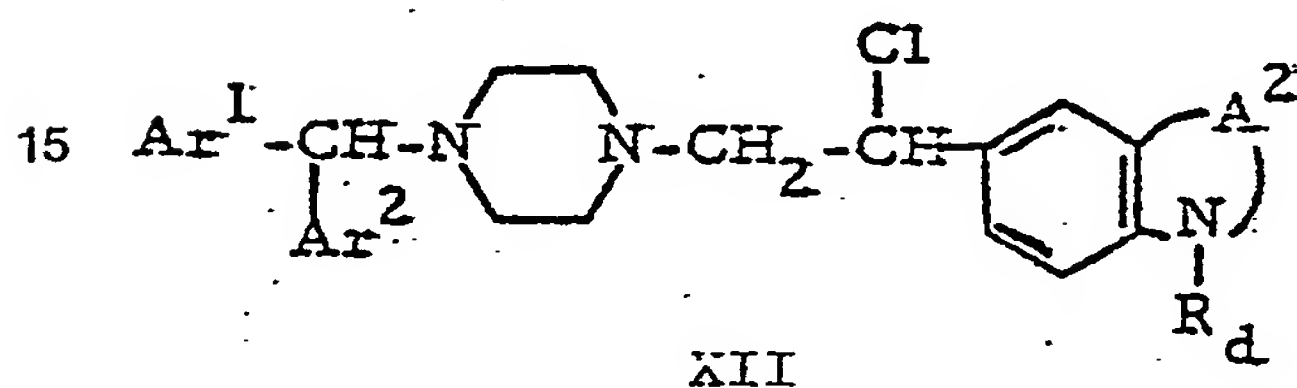
30

35

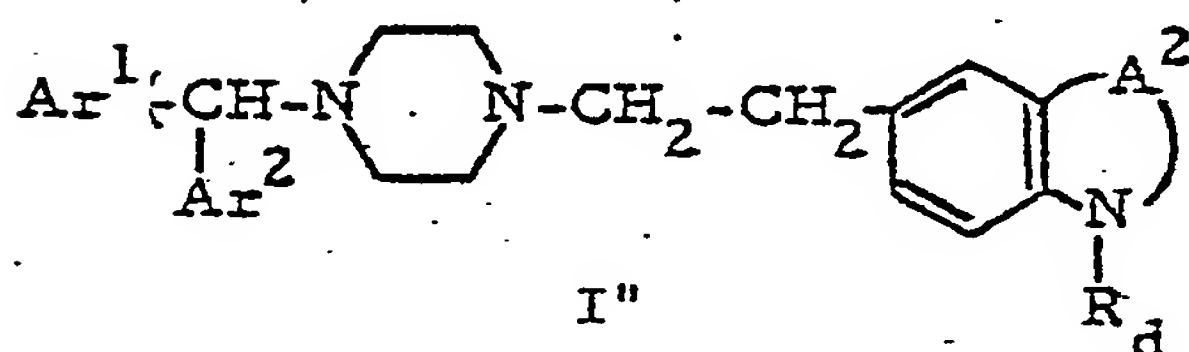




Cyclisierung

SOCl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>

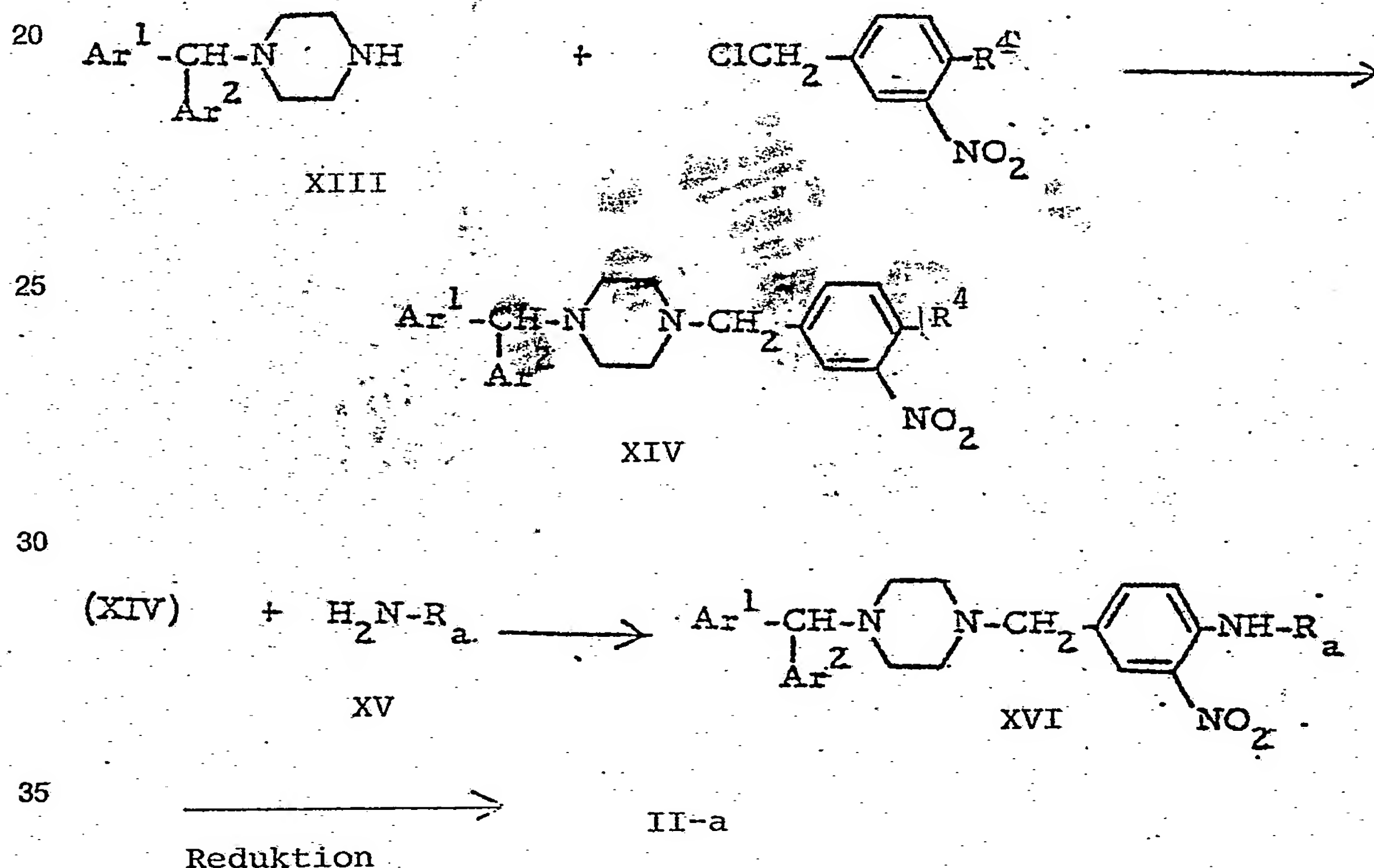
Pd/C



Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Phenylendiamine der allgemeinen Formel II-a können durch folgende Umsetzungen hergestellt werden:

- Ein 1-(Diarylmethyl)-piperazin der allgemeinen Formel XIII, in der Ar<sup>1</sup> und Ar<sup>2</sup> die vorstehend angegebene Bedeutung haben, wird mit 1-Chlor-4-(chlormethyl)-2-nitrobenzol oder 4-(Chlormethyl)-1-methoxy-2-nitrobenzol in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Äthanol oder Propanol, unter Erhitzen und Rühren zu einem Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XIV umgesetzt, in der R<sup>4</sup> ein Chlor-

1 atom oder eine Methoxygruppe darstellt. Diese wird an-  
 schließend mit einem Amin der allgemeinen Formel XV, in der  
 $R_a$  die vorstehend angegebene Bedeutung hat, zu einem Zwischen-  
 produkt der allgemeinen Formel XVI umgesetzt. Diese Umset-  
 5 zung kann in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise  
 Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid,  
 einem niederen Alkohol, wie Äthanol, oder, falls das Amin ge-  
 eignete Lösungsmiteileigenschaften aufweist, in Abwesenheit  
 von zusätzlichen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Zur Be-  
 10 schleunigung der Umsetzung ist das Arbeiten bei leicht er-  
 höhten Temperaturen vorteilhaft. Zur Herstellung der Ausgangs-  
 verbindungen der allgemeinen Formel II-a wird die Nitrogruppe  
 des Zwischenproduktes der allgemeinen Formel XVI in bekannter  
 Weise, beispielsweise durch Behandlung mit naszierendem Was-  
 15 serstoff oder vorzugsweise durch katalytische Hydrierung  
 unter Verwendung eines geeigneten Katalysators, wie Raney-  
 Nickel, zur Aminogruppe reduziert. Die Umsetzung wird durch  
 nachstehendes Reaktionsschema erläutert.

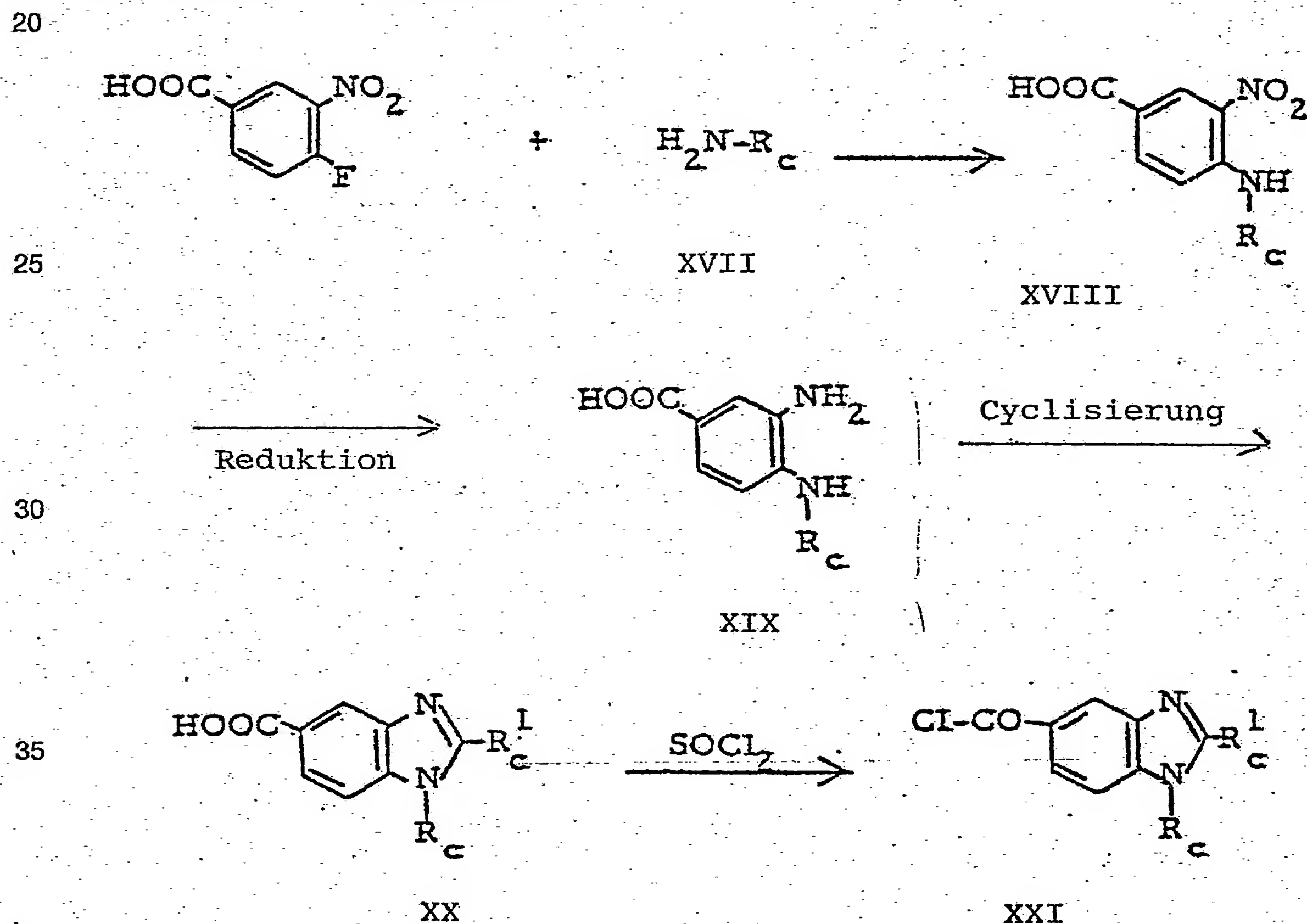


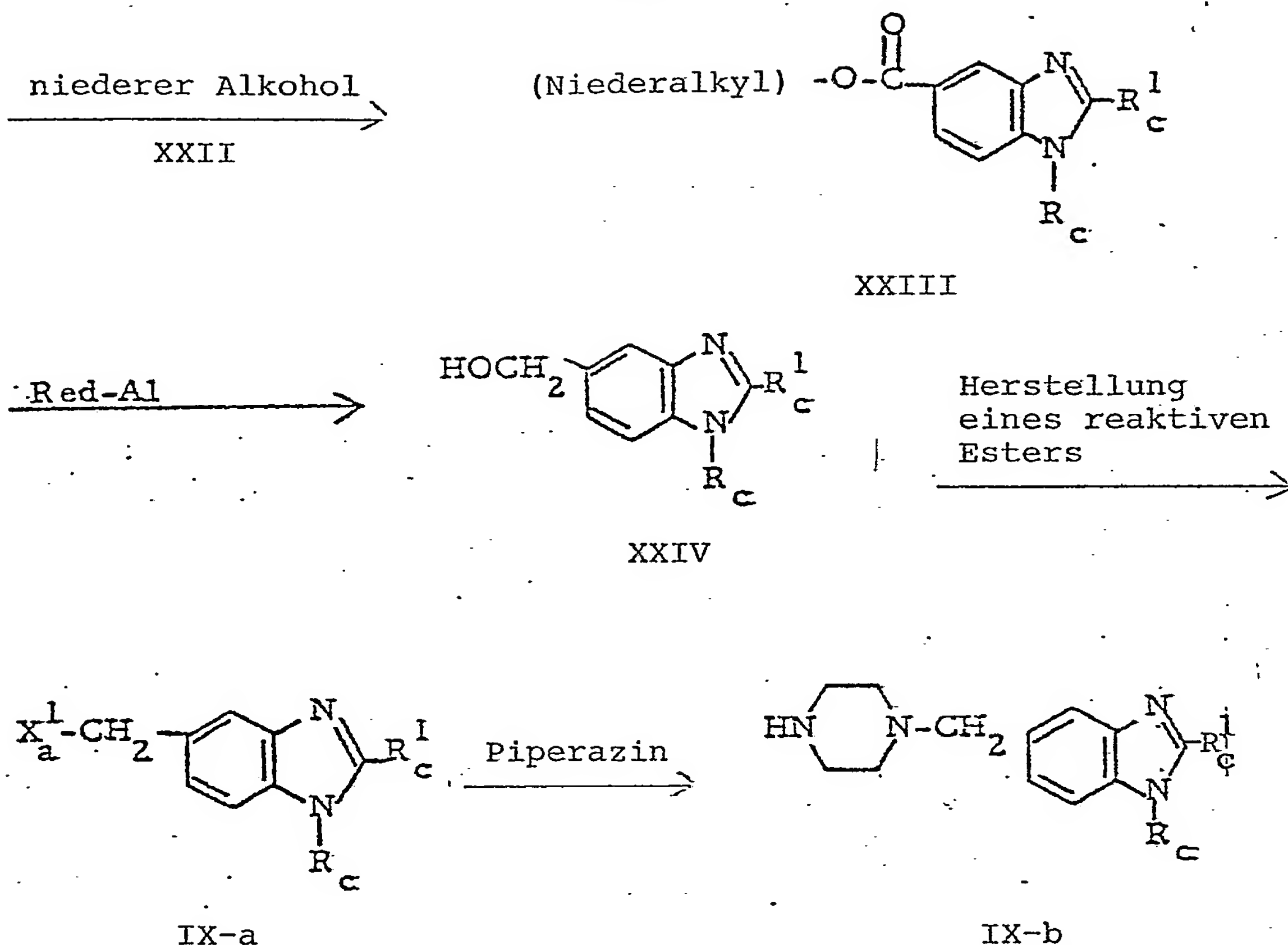
- 1 Die als Ausgangsverbindung verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel IX können durch folgende Umsetzungen erhalten werden:
- 5 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure wird mit einem Amin der allgemeinen Formel XVII, in der  $R_c$  die vorstehend angegebene Bedeutung hat, nach dem vorstehend für die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel XIV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV beschriebenen Verfahren umgesetzt. Die
- 10 Nitrogruppe in dem dabei erhaltenen Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XVIII wird hierauf in der vorstehend beschriebenen Weise zur Aminogruppe reduziert, wobei ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XIX erhalten wird. Dieses wird sodann durch Cyclisierung gemäß dem für die Herstellung der
- 15 Verbindungen der allgemeinen Formel I' aus den Verbindungen der allgemeinen Formel II-a beschriebenen Verfahren in ein Benzimidazol-Derivat der allgemeinen Formel XX umgewandelt. Die Carbonsäure der allgemeinen Formel XX wird anschließend in bekannter Weise, beispielsweise
- 20 weise durch Umsetzung mit Thionylchlorid in das entsprechende Carbonylchlorid der allgemeinen Formel XXI umgewandelt, welches danach mit einem niederen Alkohol der allgemeinen Formel XXII zu einem niederen Alkylester der allgemeinen Formel XXIII umgesetzt wird. Dieser wird sodann mit einem Reduktionsmittel,
- 25 beispielsweise Natriumdihydrobis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat (Red-Al) zu dem entsprechenden Alkohol der allgemeinen Formel XXIV reduziert. Die gewünschten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IX, in der  $X^1$  einen reaktiven Esterrest, nämlich den Rest  $X_a^1$ , darstellt, und die die allgemeine Formel IX-a aufweisen, werden günstigerweise durch Umwandlung
- 30 der Verbindungen der allgemeinen Formel XXIV in einen reaktiven Ester nach bekannten Verfahren erhalten. Halogenide werden im allgemeinen durch Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel XXIV mit einem Halogenierungsmittel, wie
- 35 Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid oder Phosphorylchlorid hergestellt. Wenn

- 1 der reaktive Ester ein Jodid darstellt, dann wird er vorzugsweise aus dem entsprechenden Chlorid oder Bromid durch Austausch des entsprechenden Halogenatoms gegen Jod hergestellt. Andere reaktive Ester, wie die Methansulfonate oder 4-Methylbenzolsulfonate werden durch Umsetzung des Alkohols mit einem Sulfonylhalogenid, wie Methansulfonylchlorid oder 4-Methylbenzolsulfonylchlorid, erhalten.

- Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IX, in der X<sup>1</sup> eine Piperazingruppe darstellt, d.h. die Verbindungen der allgemeinen Formel IX-b, können durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IX-a mit Piperazin nach bekannten Verfahren zur N-Alkylierung hergestellt werden, beispielsweise nach dem für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I'-d durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII und IX beschriebenen Verfahren.

Das vorstehend beschriebene Verfahren wird durch folgendes Reaktionsschema erläutert:



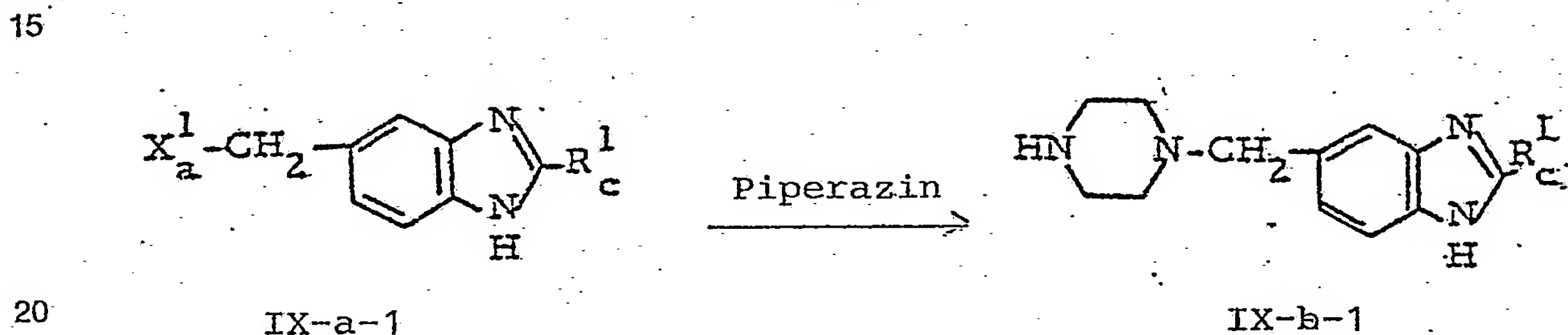
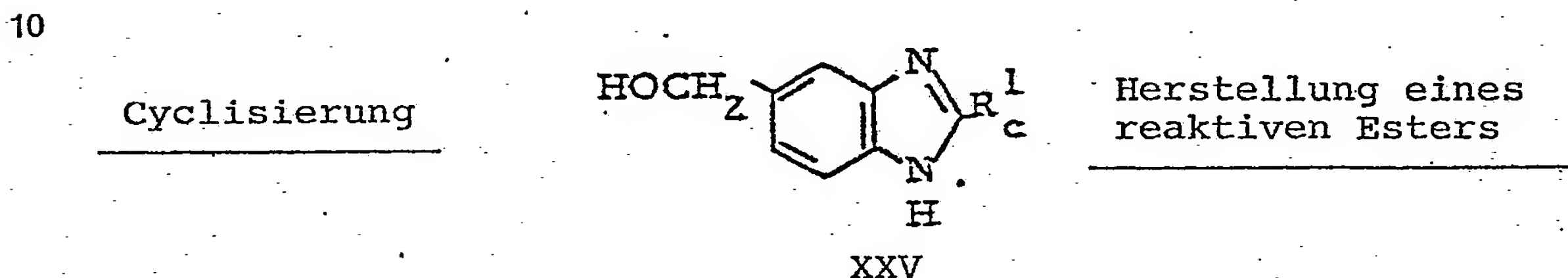
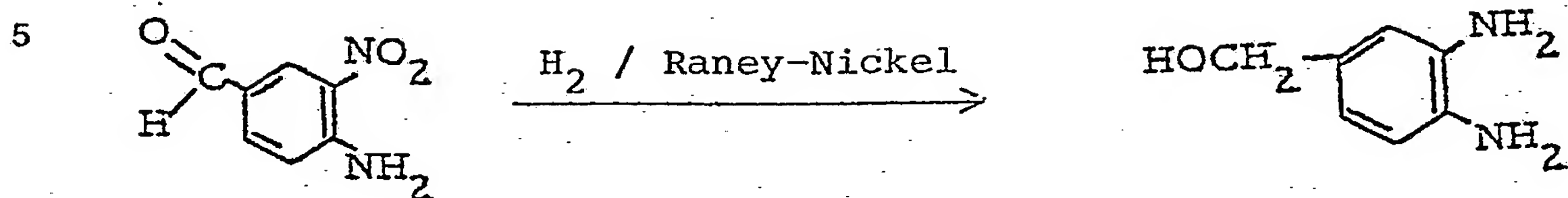


Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln IX-a und IX-b, in denen  $R_c$  ein Wasserstoffatom bedeutet, d.h. der Verbindungen der allgemeinen Formel IX-a-1 und IX-b-1, können in einer anderen Ausführungsform aus 4-Amino-3-nitrobenzaldehyd über folgende Stufen hergestellt werden:

- i) gleichzeitige Reduktion des Aldehyds und der Nitrogruppe durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie Raney-Nickel, zu 3,4-Diaminobenzylalkohol,
- ii) Cyclisierung letzterer Verbindung wie vorstehend beschrieben mit einem Cyclisierungsmittel zu einem Benzimidazolmethanol der allgemeinen Formel XXV;
- iii) Umwandlung dieser Verbindung in einen reaktiven Ester der allgemeinen Formel IX-a-1 nach üblichen vorstehend beschriebenen Verfahren;
- iv) Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel IX-a-1 in vorstehend angegebener Weise mit Piperazin zu dem Piperazinderivat der allgemeinen Formel IX-b-1.



- 1 Das Verfahren wird anhand des nachstehenden Reaktionsschemas erläutert:



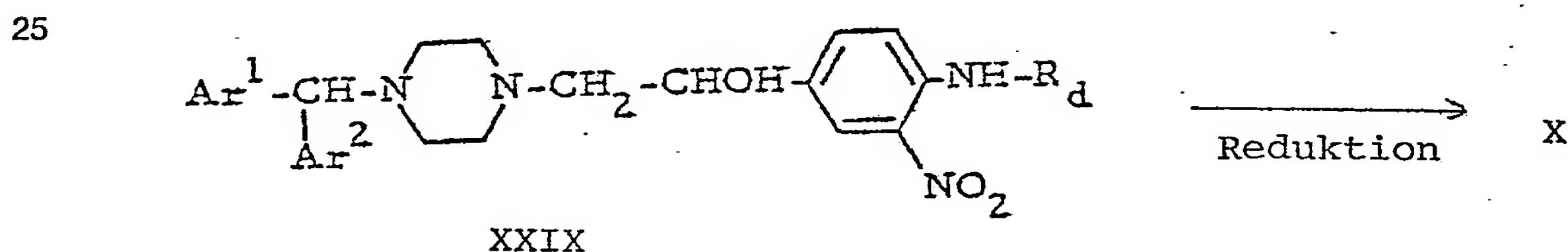
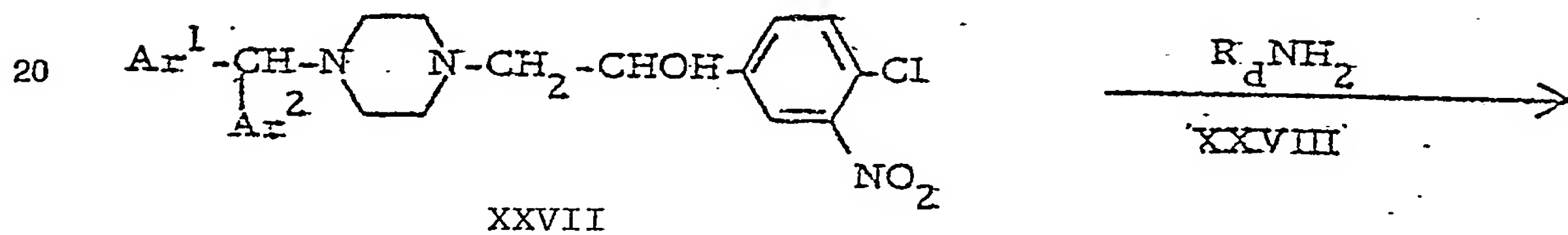
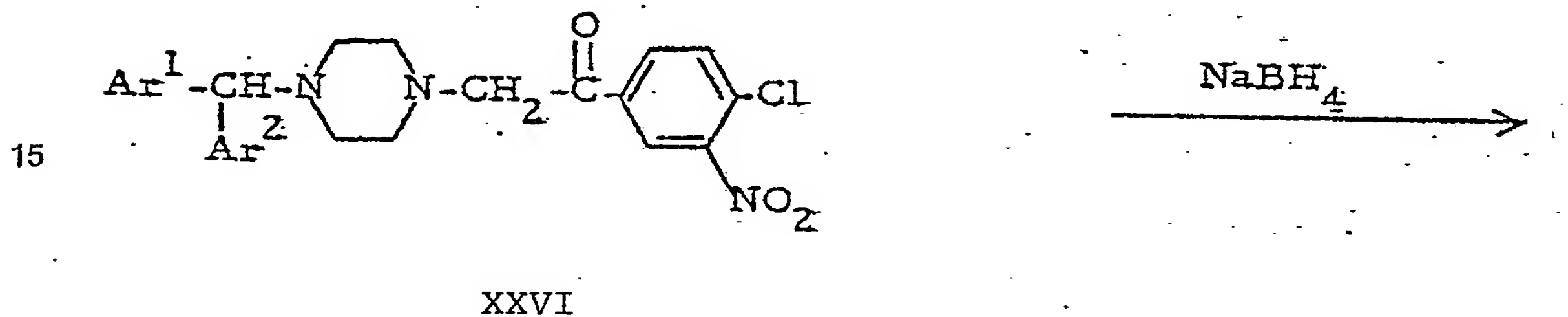
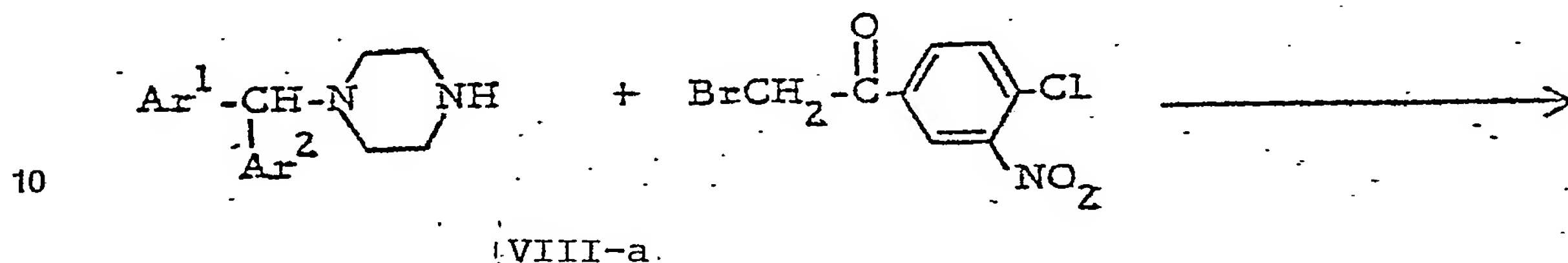
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel X können durch folgende Umsetzungen erhalten werden:

- 25 Eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der X die 1-Piperazinyldgruppe darstellt, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII-a, wird zunächst mit 2-Brom-1-(4-chlor-3-nitrophenyl)-äthanon zu einem Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XXVI umgesetzt, dessen Ketogruppe hierauf mit einem
- 30 Reduktionsmittel, vorzugsweise Natriumborhydrid, zum entsprechenden Alkohol reduziert wird. Das dabei erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XXVII wird sodann mit einem Amin der allgemeinen Formel XXVIII, in der  $R_d$  die vorstehend angegebene Bedeutung hat, nach dem vorstehend für die Herstellung
- 35 der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI aus den Verbindungen der allgemeinen Formeln XIV und XV beschriebenen



1 Verfahren umgesetzt. Hierauf wird die Nitrogruppe der erhaltenen Zwischenverbindung der allgemeinen Formel XXIX zur Amino-

5 durch nachstehendes Reaktionsschema erläutert:



30 Die Ausgangsverbindungen und Vorstufen der vorstehend beschriebenen Verfahren, für die keine gesonderten Herstellungsverfahren angegeben sind, sind bekannt und/oder können nach in der Literatur zur Herstellung ähnlicher, bekannter Verbindungen beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Produkte

35 aller vorstehend beschriebenen Verfahren werden aus dem Reaktionsgemisch isoliert und nötigenfalls nach bekannten Verfahren weiter gereinigt.

1 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln II und XVI sind neu und stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I dar. Sie sind somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Behandlung mit einer geeigneten Säure in ein therapeutisch wirksames, nicht toxisches Säureadditionssalz umgewandelt werden. Beispiele für infrage kommende Säuren sind anorganische Säuren, beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie Salzsäure oder  
10 Bromwasserstoffsäure, und Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure, oder organische Säuren, wie Essig-, Propion-, Hydroxyessig-, 2-Hydroxypropion-, 2-Oxopropion-, Propandicarbon-, Butandicarbon-, (Z)-2-Butendicarbon-, (E)-2-Butendicarbon-, 2-Hydroxybutandicarbon-, 2,3-Dihydroxybutandicarbon-, 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarbon-, Benzoe-, 3-Phenyl-2-propencarbon-,  $\alpha$ -Hydroxybenzolessig-, Methansulfon-, Äthansulfon-, Benzolsulfon-, 4-Methylbenzolsulfon-, Cyclohexansulfamin-, 2-Hydroxybenzol- oder 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure.  
15 Umgekehrt können aus den Salzen durch Umsetzung mit einer Base die freien Basen erhalten werden.  
20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Bereits bei sehr geringen Dosen inhibieren sie  
25 stark die Wirkung einer Anzahl von vasoaktiven Agonisten, wie Histamin und Serotonin. Diese wertvollen pharmakologischen Eigenschaften werden anhand der hervorragenden Aktivität der Verbindungen der allgemeinen Formel I in den folgenden Testverfahren aufgezeigt:  
30

A. Antihistamin-Wirkung "in vitro"

Ileum-Streifen des Meerschweinchens werden in einem 100 ml Tyrode-Bad bei 37,5°C mit einer Vorbelastung von 0,75 g aufgehängt und mit einem Gemisch aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid begast. Die Histamin-(0,5 mg/Liter) induzierten Spas-  
35

1 men werden kymographisch mit einem isotonischen Hebel aufgenom-  
men, der 5-fache Vergrößerung ergibt. Es wird die Wechsel-  
wirkung der zu untersuchenden Verbindung nach 5 Minuten Inku-  
bationszeit mit dem Agonisten studiert. Unter diesen Bedingun-  
5 gen zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre  
Säureadditionssalze 50prozentige Inhibierung der Histamin-  
induzierten Spasmen bei einer Konzentration von 0,0025 bis  
0,16 mg/ml.

10 B. Antianaphylaktische und Antihistaminwirkung "in vivo"

Die antianaphylaktische und Antihistaminwirkung der Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel I und ihrer Salze werden "in  
vivo" am Meerschweinchen untersucht.

15 Meerschweinchen mit einem Gewicht von 400 bis 500 g werden  
durch subplantare Injektion von 0,05 ml Antiserum in die  
linke Hinterpfote gegen Eiereiweiß sensibilisiert. Danach er-  
halten die Tiere keine Nahrung und werden 24 Stunden nach der  
Sensibilisierung oral mit Kochsalzlösung (= Kontrolltiere)  
20 oder mit einer bestimmten Dosis der zu untersuchenden Verbin-  
dung behandelt.

Die Histamininjektion (Dosis von 50 mg) wird subplantar  
2 Stunden nach der oralen Vorbehandlung mit der zu untersu-  
25 chenden Verbindung in die rechte Hinterpfote gegeben. Der  
Durchmesser beider Hinterpfoten wird vor der Histamininjektion  
und 10 Minuten danach gemessen. 30 Minuten nach der Histamin-  
injektion wird den Tieren 0,6 mg Eiereiweiß intravenös verab-  
reicht. Alle Kontrolltiere entwickeln die typischen primären  
30 Symptome des anaphylaktischen Schocks (Husten, schwerer Atem,  
Krämpfe) und 85 % der Kontrolltiere sterben innerhalb von  
15 Minuten nach der Eiereiweiß-Injektion. Die Verhütung des  
Sterbens wird als Kriterium für eine mögliche Wirksamkeit des  
Arzneimittels gewertet.

- 1 Das mittlere, durch Histamin verursachte Pfotenödem in  
200 Kontrolltieren beträgt 10 Minuten nach der Histaminin-  
jektion 15 Einheiten (eine Einheit = 0,1 mm). Reaktionen unter  
10 Einheiten, die in weniger als 5 % der Kontrolltiere auftre-  
5 ten, werden als wirksame Inhibierung des Histamin-induzierten  
Ödems in den mit den zu untersuchenden Verbindungen behandel-  
ten Tieren gewertet.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze zei-  
gen 100prozentige Wirksamkeit gegen Anaphylaxe beim Meer-  
schweinchen bei Verabreichung einer einzigen Dosis von  
2,5 mg/kg. In der gleichen Dosis vermindern sie wirksam das  
Histamin-induzierte Pfotenödem.

15 C. Wirksamkeit gegen die passive Hautanaphylaxe bei Ratten

- Die passive Hautanaphylaxe bei Ratten wurde intensiv als Mo-  
dell für die sofortige Hypersensibilität auf "reaginisches"  
Antikörper studiert. Für diesen Test wird das diese Art von  
Antikörper enthaltende Serum nach der in Immunology, 7 (1964),  
20 S. 681, beschriebenen Verfahrensweise hergestellt und intra-  
dermal an zwei verschiedenen Stellen auf dem Rücken der Ver-  
suchstiere injiziert. 48 Stunden später werden Eiereiweiß und  
Tryptanblau intravenös injiziert. Zwei Beobachter geben jeder  
Reaktionsstelle der exponierten inneren Haut eine Bewertung  
25 durch Vergleich mit standardisierten Reaktionsintensitäten.  
Die höchste Intensitätsbewertung für eine einzelne Reaktions-  
stelle ist 4 und die höchste Gesamtbewertung für eine einzelne  
Ratte infolgedessen 16 (4 x 2 Stellen x 2 Beobachter). Die  
Behandlung mit der zu untersuchenden Verbindung oder mit Was-  
30 ser (Kontrolltiere) erfolgt oral 2 Stunden vor der Eiereiweiß-  
Injektion. Die Wirksamkeit der Behandlung wird durch den Ver-  
gleich der Intensitäten der Tryptanblau-Färbung an den Reak-  
tionsstellen der mit Wasser bzw. mit den erfindungsgemäßen  
Verbindungen behandelten Ratten bewertet. Die Ergebnisse sind  
35 als ED<sub>50</sub>-Werte ausgedrückt, d.h. als die Dosen, die zu einer  
50prozentigen Inhibierung der induzierten passiven Hautanaphy-  
laxe notwendig sind. Die ED<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen der allge-

1 meinen Formel I und ihrer Salze liegen bei 0,16 bis 5 mg/kg.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Säureaddi-  
tionssalze besitzen allgemein antihistaminische, antiallergi-  
5 sche und antiasthmatische Wirksamkeit in Dosen von etwa 0,2  
bis 10 mg/kg Körpergewicht bei systematischer Verabreichung  
an warmblütige Tiere. Die Verbindungen der allgemeinen Formel  
I können zusammen mit verschiedenen Trägern zu Arzneimitteln  
formuliert werden. Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise  
10 oral, rektal oder durch parenterale Injektion. Als Träger kom-  
men feste oder flüssige Stoffe in Betracht.

Außer ihrer antihistaminischen, antiallergischen und anti-  
asthmatischen Wirksamkeit besitzen die Verbindungen der allge-  
15 meinen Formel I auch vasoaktive Eigenschaften und eignen sich  
deshalb zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesonde-  
re von Störungen des periferen vaskularen Systems.

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Falls nichts anderes an-  
20 gegeben, beziehen sich die Teile auf das Gewicht.

#### B e i s p i e l 1

Ein Gemisch von 10,3 Teilen 1-Chlor-4-(chlormethyl)-2-nitro-  
benzol, 25,2 Teilen 1-(Diphenylmethyl)-piperazin und 120 Teilen  
25 Äthanol wird 4 Stunden unter Rückfluß gekocht und gerührt.  
Hierauf wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und eingedampft.  
Der erhaltene Rückstand wird in 100 Teilen Wasser aufgenom-  
men und mit Toluol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser ge-  
waschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene  
30 Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  
Chloroform als Laufmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen  
werden gesammelt und eingedampft. Danach wird der Rückstand  
aus einem Gemisch von 2,2'-Oxybispropan und Hexan im Volumen-  
verhältnis 1 : 2 umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wird  
35 abfiltriert, mit Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute:  
19,6 Teile 1-(4-Chlor-3-Nitrophenylmethyl)-4-(diphenylmethyl)-  
piperazin vom F. 101,6°C.



1 In gleicher Weise werden erhalten:

1-(4-Chlor-3-nitrophenylmethyl)-4-[4-fluorphenyl]-phenylmethyl]-piperazin; F. 99,5°C;

5 1-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-4-(4-chlor-3-nitrophenylmethyl)-piperazin; F. 105,9°C und

1-(Diphenylmethyl)-4-(4-methoxy-3-nitrophenylmethyl)-piperazin-dihydrochlorid-monohydrat; F. 257°C.

#### B e i s p i e l 2

10 Ein Gemisch von 13,9 Teilen 1-(Diphenylmethyl)-piperazin, 8,35 Teilen 2-Brom-1-(4-chlor-3-nitrophenyl)-äthanon und 40 Teilen 2-Propanon wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

15 Danach wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit 201 Teilen 2,2'-Oxybispropan versetzt. Danach wird das Gemisch mit Aktivkohlen behandelt. Die Aktivkohle wird sodann abfiltriert und das Filtrat mit einem Überschuß von

20 vorher mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigtem 2-Propanol versetzt. Das entstandene Hydrochlorid wird abfiltriert, mit 80 Teilen 2-Propanol gerührt, erneut filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wird erneut filtriert

und aus 2-Methoxyäthanol umkristallisiert. Ausbeute: 6,4 Teile 1-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-äthanon-dihydrochlorid vom F. 165°C.

25 Ein Gemisch von 5,2 Teilen 1-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-äthanon-dihydrochlorid in 40 Teilen Methanol wird portionsweise unter Rühren mit

30 0,76 Teilen Natriumborhydrid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nicht umgesetztes Natriumborhydrid wird durch Zugabe

eines Gemisches von 2 Teilen Essigsäure und 10 Teilen Wasser zerstört. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 50 Teilen Wasser versetzt. Die erhaltene Lösung wird mit Ammoniak alkalisch gemacht. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und einer kleinen Menge



2813523

- 25 -

. 32.

1 2-Propanol gewaschen und aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute:  
4,3 Teile (95,1 %)  $\alpha$ -(4-Chlor-3-nitrophenyl)-4-(diphenylme-  
thyl)-1-piperazinäthanol vom F. 163,4°C.

5 B e i s p i e l 3

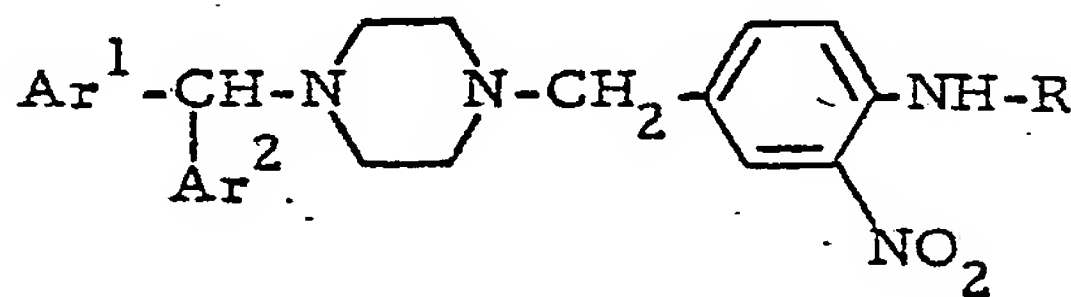
In ein auf 60 bis 70°C erhitztes Gemisch von 63,3 Teilen  
1-(4-Chlor-3-nitrophenylmethyl)-4-(diphenylmethyl)-piperazin  
und 450 Teilen Dimethylsulfoxid wird 20 Stunden lang unter  
Rühren gasförmiges Methylamin eingeleitet. Danach wird das  
10 Reaktionsgemisch abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Das aus-  
gefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und  
in Toluol aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird getrocknet,  
filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromat-  
graphisch an Kieselgel mit einem Gemisch von Chloroform und  
15 Methanol im Volumenverhältnis 98 : 2 als Laufmittel gereinigt.  
Die reinen Fraktionen werden gesammelt und eingedampft. Der  
erhaltene Rückstand wird aus 2,2'-Oxybispropan umkristalli-  
siert. Ausbeute: 30,4 Teile 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-pipera-  
zinylmethyl]-N-methyl-2-nitranilin vom F. 120,6°C.

20

B e i s p i e l 4

Beispiel 3 wird mit der Änderung wiederholt, daß anstelle von  
Methylamin eine äquivalente Menge eines entsprechenden Amins  
eingesetzt wird. Dabei wird Äthylamin gasförmig und die  
25 anderen Amine in flüssiger Form verwendet. Es werden die  
nachstehend in Tabelle I aufgeführten Verbindungen der folgen-  
den allgemeinen Formel erhalten:

30



35

ORIGINAL INSPECTED

809840/1010

Tabelle I

1

5

10



15

20

25

30

35

Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	F. t. °C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	128,2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	124,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	119,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	101,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	143,2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	125
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	129,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	123,2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-(oil)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	129,5
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	108,2
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	128,8
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	120,6
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	-

## Beispiel 5

Gemäß Beispiel 3 werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

4-(Diphenylmethyl)- $\alpha$ -[4-(äthylamino)-3-nitrophenyl]-1-piperazinäthanol; F. 138°C und

4-(Diphenylmethyl)- $\alpha$ -[3-nitro-4-(propylamino)-phenyl]-1-piperazinäthanol; F. 117°C.

4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N-(2-methoxy-äthyl)-2-nitroanilin; F. 97,2°C durch Umsetzung von 1-(Diphenylmethyl)-4-(4-methoxy-3-nitrophenylmethyl)-piperazin-

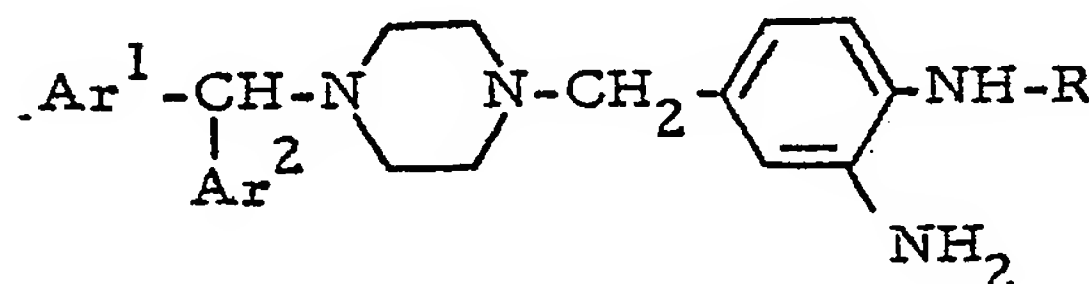
1

## 5

10

## 15



15



25

30

Tabelle II - Fortsetzung

Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

20

## B e i s p i e l 8

Gemäß Beispiel 6 können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

25

$\alpha$ -[3-Amino-4-(äthylamino)-phenyl]-4-(diphenylmethyl)-1-piperazinäthanol als öliger Rückstand und

$\alpha$ -[3-Amino-4-(propylamino)-phenyl]-4-(diphenylmethyl)-1-piperazinäthanol als öliger Rückstand.

30

## B e i s p i e l 9

Ein Gemisch von 7,1 Teilen 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure, 9,1 Teilen 1-Propanamin und 25 Teilen Dimethylsulfoxid wird 3 Stunden bei 60°C gerührt und danach in 150 Teile Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 8,8 Teile 3-Nitro-4-(propylamino)-benzoesäure vom F. 208°C.

35

1 Ein Gemisch von 4,5 Teilen 3-Nitro-4-(propylamino)-benzoesäure und 80 Teilen Methanol wird bei Normaldruck und Raumtemperatur mit 2 Teilen Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der  
5 Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit 100 Teilen Essigsäure versetzt und eingedampft. Ausbeute: 4,5 Teile 3-Amino-4-(propylamino)-benzoesäure als Rückstand.

Ein Gemisch von 4,5 Teilen 3-Amino-4-(propylamino)-benzoesäure, 2,6 Teilen Äthyläthancarboximidat-hydrochlorid und 50 Teilen Essigsäure wird zunächst 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 10 Minuten unter Rückfluß gekocht und gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird aus 2-Propanol umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser und 2-Propanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1,8 Teile 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure vom F. >260°C.

Ein Gemisch von 18 Teilen 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 150 Teilen Chloroform wird tropfenweise unter Rühren mit 29,8 <sup>Teilen</sup> Thionylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch noch 20 Minuten unter Rückfluß gekocht und gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute: 22,5 Teile  
25 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-carbonylchlorid-monohydrochlorid als Rückstand.

Eine Lösung von 22,5 Teilen 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-carbonylchlorid-monohydrochlorid in 150 Teilen Chloroform wird mit 32 Teilen Methanol umgesetzt. Nach 10 Minuten Rühren bei Rückflußtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Das Produkt wird zweimal mit 120 Teilen Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden  
35 vereinigt, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene feste Rückstand wird mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und



1 getrocknet. Ausbeute: 18,8 Teile 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester.

5 Eine Lösung von 18 Teilen Natrium-dihydro-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat in 22,5 Teilen Toluol wird tropfenweise mit einer Lösung von 11,6 Teilen 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäuremethylester in 45 Teilen Toluol versetzt und gerührt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch noch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 10 n Natronlauge zur Beendigung der Umsetzung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, 10 filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 2-Propanon und 2-Propanol in das Hydrochlorid umgewandelt. Das erhaltene Salz wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 15 6,7 Teile 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-methanol-monohydrochlorid vom F. 260°C.

Eine Lösung von 36 Teilen 2-Methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-5-methanol in 150 Teilen Chloroform wird mit einem Überschuß 20 von gasförmigem Chlorwasserstoff angesäuert. Dann wird das Gemisch tropfenweise mit 32 Teilen Thionylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der erhaltene Rückstand aus 2-Propanon umkristallisiert. 25 Das Produkt wird abfiltriert, mit 2-Propanon gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 40,9 Teile 5-(Chlormethyl)-2-methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-monohydrochlorid vom F. 180°C.

Auf gleiche Weise wird das 5-(Chlormethyl)-1-äthyl-2-phenyl- 30 1H-benzimidazol-monohydrochlorid vom F. 175,9°C hergestellt.

#### B e i s p i e l 10

Ein Gemisch von 8,3 Teilen 4-Amino-3-nitrobenzaldehyd in 200 Teilen Methanol wird bei Normaldruck und Raumtemperatur mit 35 5 Teilen Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator

2813523

- 21 -  
38.

1 abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Ausbeute: 8,5 Teile  
3,4-Diaminobenzylalkohol als öliges Rückstand.

B e i s p i e l 11

5 Ein Gemisch von 6,9 Teilen 3,4-Diaminobenzylalkohol, 8,3 Teilen  
Äthylbutanimidat-hydrochlorid und 80 Teilen Äthanol wird  
zunächst 2 Stunden bei Raumtemperatur und danach 2 Stunden  
bei Rückflußtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsge-  
misch eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen und  
10 gerührt. Das Gemisch wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und  
mit 4-Methyl-2-pentanon extrahiert. Der erhaltene Extrakt wird  
getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute: 6,2 Teile  
2-Propyl-1H-benzimidazol-5-methanol als Rückstand.

15 Auf gleiche Weise werden hergestellt:

2-Methyl-1H-benzimidazol-5-methanol-hydrochlorid; F. 200°C;

2-Phenyl-1H-benzimidazol-5-methanol-hydrochlorid; F. 220°C;

20 2-(1-Methyläthyl)-1H-benzimidazol-5-methanol als Rückstand;

2-Äthyl-1H-benzimidazol-5-methanol als Rückstand;

25 2-Cyclopentyl-1H-benzimidazol-5-methanol als Rückstand;

2-Cyclopropyl-1H-benzimidazol-5-methanol als Rückstand;

30  $\alpha$ -[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-2-methyl-  
1H-benzimidazol-5-methanol; F. 174,6°C;

$\alpha$ -[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-methyl-1-propyl-  
1H-benzimidazol-5-methanol; F. 146,6°C;

35  $\alpha$ -[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-äthyl-1-propyl-  
1H-benzimidazol-5-methanol als öliges Rückstand und

809840/1010

- 1  $\alpha$ -[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1,2-dipropyl-1H-benzimidazol-5-methanol-Trihydrochlorid; F. 235 - 240°C.

## B e i s p i e l 12

- 5 8,5 Teile 3,4-Diaminobenzylalkohol werden nach und nach mit 35 Teilen 1,1',1''-[Methylidintris-(oxy)]-trisäthan und 3 Tropfen Essigsäure versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der erhaltene Rückstand in 2-Propanol  
10 in das Hydrochlorid umgewandelt. Das erhaltene Salz wird abfiltriert, mit einer kleinen Menge 2-Propanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 7,4 Teile 1H-Benzimidazol-5-methanolhydrochlorid vom F. 190°C.

## B e i s p i e l 13

- 15 Ein Gemisch von 24,8 Teilen 3,4-Diaminobenzylalkohol, 48,7 Teilen [2-(Äthoxyimino)-äthyl]-benzoat-hydrochlorid und 320 Teilen Äthanol wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 40 Teilen  
20 Methanol gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit 900 Teilen Chloroform versetzt. Das entstandene Ammoniumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 750 Teilen Chloroform gelöst und mit Aktivkohle behandelt.  
25 delt. Danach wird die Aktivkohle abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Ausbeute: 34 Teile (66,9 %) [5-(Hydroxymethyl)-1H-benzimidazol-2-ylmethyl]-benzoat als Rückstand.

## B e i s p i e l 14

- 30 Ein Gemisch von 6,2 Teilen 2-Propyl-1H-benzimidazol-5-methanol und 38 Teilen Chloroform wird unter Rühren tropfenweise mit 40 Teilen Thionylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch 15 Minuten bei Rückflußtemperatur gerührt. Sodann wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand  
35 in 80 Teilen 2-Propanon gelöst. Nach dem Auskristallisieren wird das Produkt abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 4,3 Teil-

1 le 5-(Chlormethyl)-2-propyl-1H-benzimidazol-monohydrochlorid.

B e i s p i e l 15

5 Gemäß Beispiel 14 werden die in Tabelle III aufgeführten Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel hergestellt:

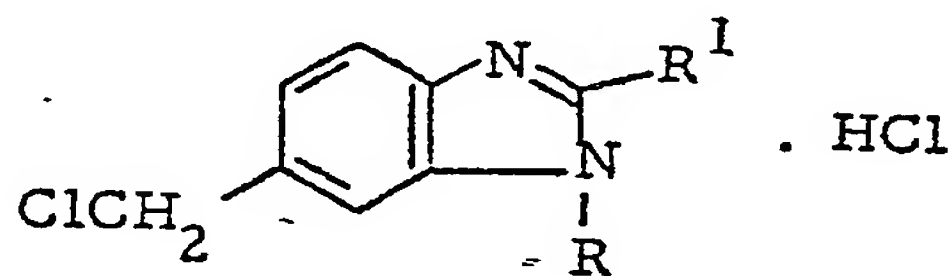




Tabelle III

15

R	R <sup>1</sup>	F., °C
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
20 H		-
H		-
H	CH <sub>3</sub>	205
H	H	215
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	228
25 CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	204
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-
H	CH <sub>2</sub> -O-C(O)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-

30

B e i s p i e l 16

Ein Gemisch von 10,3 Teilen α-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-2-methyl-1H-benzimidazol-5-methanol-tri-  
 35 hydrochlorid in 75 Teilen Chloroform wird unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit 4,3 Teilen Thionylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch 30 Minuten

- 1 bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das  
ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Chloroform und mit  
2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 9 Teile  
(85,8 %) 5- {1-Chlor-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperaziny]l/-  
5 äthyl} -1-äthyl-2-methyl-1H-benzimidazol-trihydrochlorid.

Auf ähnliche Weise werden hergestellt:

- 5- {1-Chlor-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperaziny]l/-äthyl} -2-  
10 methyl-1-propyl-1H-benzimidazol-trihydrochlorid;  
F. 170 - 180°C (Zers.);

- 5- {1-Chlor-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperaziny]l/-äthyl} -2-  
äthyl-1-propyl-1H-benzimidazol-trihydrochlorid; F. 180°C und

- 15 5- {1-Chlor-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperaziny]l/-äthyl} -1,2-di-  
propyl-1H-benzimidazol-trihydrochlorid.

#### B e i s p i e l 17

- 20 Ein Gemisch von 4,64 Teilen 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-pipera-  
zinylmethyl]-N<sup>1</sup>-methyl-1,2-phenylendiamin, 3,71 Teilen Methyl-  
N,N'-bis-(methoxycarbonyl)-carbamidothioat, 4,32 Teilen Es-  
sigsäure und 150 Teilen Chloroform wird 22 Stunden unter Rück-  
fluß gekocht und gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch  
25 auf Raumtemperatur abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand  
wird in etwa 100 Teilen Wasser aufgenommen. Der dabei entstan-  
dene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit  
Ammoniak alkalisch gemacht. Sodann wird das Produkt mit Chlo-  
roform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, ge-  
30 trocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand  
wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Gemisch  
von Chloroform und Methanol im Volumenverhältnis 95 : 5 als  
Laufmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt  
und das Laufmittel wird abdestilliert. Der erhaltene Rückstand  
35 wird aus 2-Propanon kristallisiert. Das Produkt wird  
abfiltriert, mit 2-Propanon und mit 2,2'-Oxybispropan



1 gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,6 Teile Methyl- $\{5-[4-(\text{diphenylmethyl})-1\text{-piperazinylmethyl}]-1\text{-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}\}$ -carbamate vom F. 196,5°C.

5 In ähnlicher Weise werden hergestellt:

Methyl- $\{5-[4-(4\text{-fluorphenyl})\text{-phenylmethyl}]-1\text{-piperazinylmethyl}\}$ -1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl/-carbamate; F 191,2°C;

10 Methyl- $\{5-[4\text{-bis-}(4\text{-fluorphenyl})\text{-methyl}]-1\text{-piperazinylmethyl}\}$ -1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl/-carbamate-monohydrate;  
F. 156,4°C und

Methyl- $\{5-[4-(\text{diphenylmethyl})-1\text{-piperazinylmethyl}]-1\text{-propyl-1H-benzimidazol-2-yl}\}$ -carbamate; F. 139,5°C.

#### Beispiel 18

Ein Gemisch von 4,64 Teilen 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-methyl-1,2-phenylendiamin und 1,2 Teilen Harnstoff  
20 wird 1,5 Stunden auf 190°C erhitzt und gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und in einem Gemisch von 150 Teilen Wasser und 6 Teilen 10 n Salzsäure gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit Aktivkohle behandelt. Diese wird anschließend abfiltriert und das Filtrat mit 5 n Natronlauge alkalisch gemacht. Das Produkt wird dreimal mit Methylenchlorid  
25 extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene feste Rückstand wird in 20 Teilen Äthanol gerührt. Sodann wird das Produkt abfiltriert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem  
30 Gemisch von Chloroform und Methanol im Volumenverhältnis zu 97,5 : 2,5 als Laufmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt und das Laufmittel wird eingedampft. Der feste Rückstand wird mit 20 Teilen Äthanol behandelt. Danach wird das erhaltene Produkt abfiltriert, mit einer geringen  
35 Menge Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1,7 Teile 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1,3-dihydro-1-

- 1 methyl-2H-benzimidazol-2-on vom F. 246°C.

In ähnlicher Weise wird hergestellt:

- 5 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; F. 239,8°C.

#### B e i s p i e l 19

Ein Gemisch von 5 Teilen 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl-  
10 methyl]-N<sup>1</sup>-propyl-1,2-phenylendiamin, 35 Teilen 1,1',1''-[Methylidintris-(oxy)]-trisäthan und 1,5 Teilen Essigsäure wird  
2 Stunden unter Rückfluß gekocht und gerührt. Danach wird das  
Reaktionsgemisch abgekühlt und eingedampft. Der erhaltene Rück-  
stand wird in 100 Teile Wasser aufgenommen und mit 10 n Salz-  
15 säure versetzt, bis alle Feststoffe in Lösung gegangen sind.  
Danach wird die erhaltene Lösung mit Aktivkohle behandelt.  
Diese wird sodann abfiltriert und das Filtrat mit Natronlau-  
ge alkalisch gemacht. Das Produkt wird mit Methylenchlorid ex-  
trahiert. Der erhaltene Extrakt wird getrocknet, filtriert  
20 und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an  
Kieselgel mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol im  
Volumenverhältnis 95 : 5 als Laufmittel gereinigt. Die reinen  
Fraktionen werden gesammelt, und das Laufmittel wird abdestil-  
liert. Der erhaltene Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanon  
25 umkristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert, mit einer ge-  
ringen Menge 4-Methyl-2-pentanon und mit 2,2'-Oxybispropan  
gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,2 Teile 5-[4-(Diphenyl-  
methyl)-1-piperazinylmethyl]-1-propyl-1H-benzimidazol vom  
F. 154,8°C.

30

#### B e i s p i e l 20

Gemäß Beispiel 19 wird bei Verwendung einer äquivalenten Menge  
eines entsprechenden 4-[4-(Diarylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-  
1,2-phenylendiamins anstelle des 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-pipera-  
35 zinylmethyl]-N<sup>1</sup>-propyl-1,2-phenylendiamins die in nachstehen-  
der Tabelle IV aufgeführten Verbindungen der folgenden allge-  
meinen Formel in Form der freien Base oder in Form des Hydro-

- 1 chloridsalzes nach der Behandlung der freien Base mit Salzsäure in einem Gemisch von Äthanol und 2-Propanol erhalten:

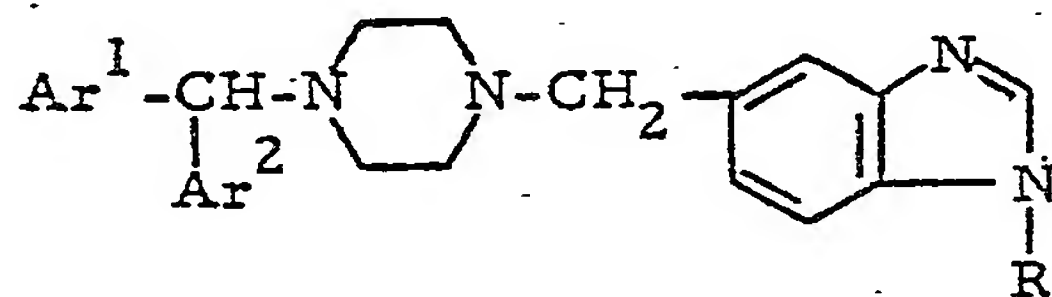
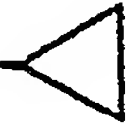



Tabelle IV

Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Base oder Salz	F., °C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	179
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	164,3
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	133,1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	164,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	170
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Base	158,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Base	136,2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	3 HCl	229,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		Base	143,8
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		Base	143,4
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	193,5
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Base 1/2 H <sub>2</sub> O	135,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	Base	130,9

## 1 Beispiel 21

Gemäß Beispiel 19 wird durch Umsetzung von 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-(2-methoxyäthyl)-1,2-phenylen-  
diamin mit Trimethoxymethan das 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-  
5 piperazinylmethyl]-1-(2-methoxyäthyl)-1H-benzimidazol vom  
F. 161,7°C erhalten.

## Beispiel 22

Ein Gemisch von 4,6 Teilen 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-methyl-1,2-phenyldiamin, 1,48 Teilen Äthyläthan-  
10 imidat-hydrochlorid und 80 Teilen 2-Propanol wird leicht erwärmt, bis alle Feststoffe in Lösung gehen. Sodann wird das  
Gemisch zunächst 1 Stunde bei Raumtemperatur und danach  
3 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Reaktionsge-  
15 misch wird danach auf Raumtemperatur abgekühlt und abfiltriert.  
Das Filtrat wird eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in  
Wasser aufgenommen, und mit Salzsäure versetzt, bis alle Fest-  
stoffe in Lösung gehen. Die erhaltene Lösung wird mit Aktiv-  
kohle behandelt, die danach abfiltriert wird. Sodann wird das  
20 Filtrat mit 60prozentiger Natronlauge alkalisch gemacht. Das  
Produkt wird mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird  
mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft.  
Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kie-  
selgel mit einem Gemisch von Chloroform, Methanol und Ammoniak  
25 im Volumenverhältnis 97 : 2 : 1 als Laufmittel gereinigt.  
Die reinen Fraktionen werden gesammelt und das Laufmittel wird  
abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird aus 2-Propanol  
kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert, mit 2-Propanol  
und mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und unter vermindertem  
30 Druck etwa 60 Stunden bei 80°C getrocknet. Ausbeute: 2,3 Teile  
5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-2-phenyl-  
1H-benzimidazol vom F. 206,2°C.

In ähnlicher Weise wird hergestellt:

35

5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-2-phenyl-  
1H-benzimidazol; F. 189,6°C.



1 B e i s p i e l 23

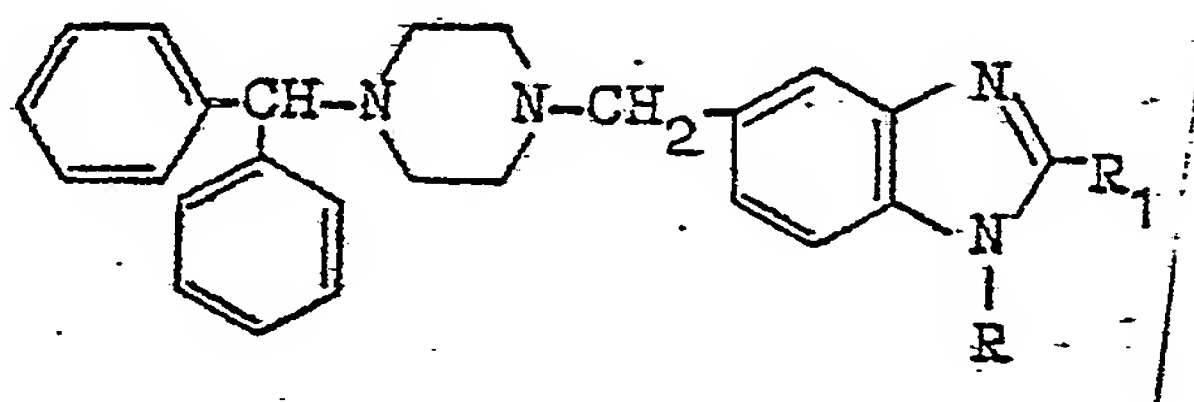
Ein Gemisch von 4,8 Teilen 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-äthyl-1,2-phenylendiamin und 25 Teilen Essigsäure wird bei Raumtemperatur gerührt, bis sämtliche Feststoffe in Lösung gehen. Danach wird die Lösung von 1,73 <sup>Teile</sup>/Äthyläthanimidat-hydrochlorid versetzt und zunächst 1 Stunde bei Raumtemperatur und dann 1 Stunde unter Rückflußtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand mit Wasser gerührt. Das Gemisch wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und das Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol im Volumenverhältnis 98 : 2 als Laufmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt und das Laufmittel wird eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus 4-Methyl-2-pentanon kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 2,7 Teile 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-2-methyl-1H-benzimidazol vom F. 152,9°C.

20

B e i s p i e l 24

Gemäß Beispiel 23 werden bei Verwendung einer äquivalenten Menge der entsprechenden Ausgangsverbindung die nachstehend in Tabelle V aufgeführten Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel in Form der freien Base oder als Säureadditionssalz nach Behandlung der freien Base mit einer entsprechenden Säure erhalten:

30



35







2813523

- 40 -  
47

Tabelle V

1

	R	R <sup>1</sup>	Base oder Salz	F., °C
5	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	159,2°C
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	173,2°C
	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	146,8°C
10	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	178,9°C
	n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	143,9°C
	n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	156,2°C
15	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	Base	212,8°C
		CH <sub>3</sub>	3 <sup>1</sup> /2(COOH) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	167,6°C
		CH <sub>3</sub>	2(COOH) <sub>2</sub>	156,5°C
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	165,8°C
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	134,4°C
	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	150,1°C
	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	163,4°C
25	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	128,6°C
	n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	145,2°C
	n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	110,2°C
		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	116°C
30		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Base	172,8°C
	CH <sub>3</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	155,3°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	118,5°C
	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	138,7°C
35	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	117,2°C

809840/1010

ORIGINAL INSPECTED

ORIGINAL INSPECTED

1

10





15

20

25






















30

35

R	R <sup>1</sup>	Base oder Salz	F., °C
n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	141,1°C
CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	153,2°C
n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	130,7°C
n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	84,5°C
	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	135,8°C
	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Base	172,2°C
CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	156,4°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	120,5°C
n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	102,3°C
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3(COOH) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O 1/2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	142,8°C
n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	-118,3°C
n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	136°C
CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	152,3°C
n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	133,6°C
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	164°C
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Base	199,1°C
CH <sub>3</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	169,8°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	124,8°C
n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	128°C
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	118,1°C
n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	132,5°C
CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	114,7°C
n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	129,8°C

2813523






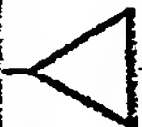

- 42 -  
49.

1	R	R <sup>1</sup>	Base oder Salz	F., °C
	n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3 1/2 (COOH) <sub>2</sub> · 1 1/2 H <sub>2</sub> O	118,7°C
5		n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	152°C
		n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Base	176,1°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Base	119°C
10	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Base	115,4°C
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	Base	195°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OH	Base	176,5°C
	CH <sub>3</sub>		Base	190,9°C
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Base	133,5°C
	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		Base	161,8°C
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		3 (COOH) <sub>2</sub> · 3 H <sub>2</sub> O	144,3°C
20	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		Base	188,3°C
	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		Base	146,1°C
	n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		Base	167,4°C
	n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		Base	106,5°C
25			Base	111,5°C
			Base	143,6°C
	CH <sub>3</sub>		Base	132,9°C
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Base	164,5°C
	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		Base	169,6°C
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		Base	148,7°C
	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		Base	138,2°C
35	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		Base	135,8°C
	n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		Base	134,9°C

L

ORIGINAL INSPECTED

809840/1010

1	R	R <sup>1</sup>	Base oder Salz	F., °C
5	n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		Base	126,7°C
			Base	169,8°C
			Base	192,7°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	187,5°C
10	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	137,5°C
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base. 1/2H <sub>2</sub> O	215,3°C
	n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	122,7°C
	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	143,8°C
15	n C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	120,1°C
	n C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	117,3°C
20		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	140,8°C
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	189,3°C

## Beispiel 25

Gemäß Beispiel 23 werden bei Verwendung einer äquivalenten Menge der entsprechenden Ausgangsverbindung die in Tabelle VI aufgeführten Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel erhalten:

ORIGINAL INSPECTED

1

5

10

15

20

25

30

35

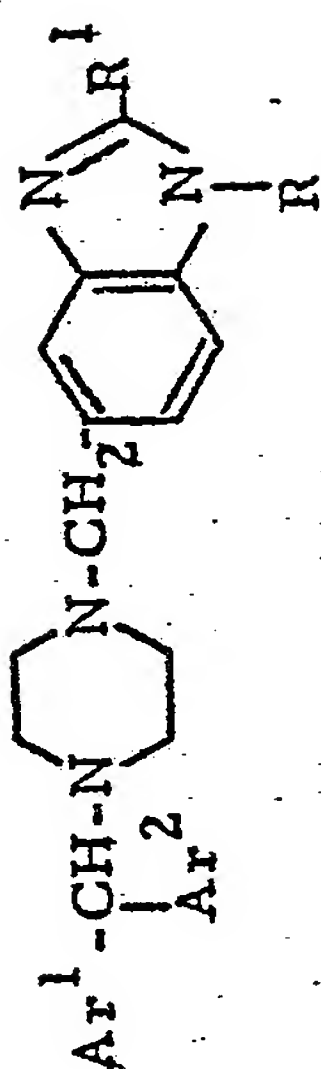


Tabelle VI

Ar¹	Ar²	R	R¹	F., °C
C₆H₅	C₆H₅	CH₂-CH₂-CH₂OH	CH₃	191,2°C
C₆H₅	C₆H₅	CH₂-CH₂OH	CH₂-CH₃	164,9°C
C₆H₅	C₆H₅	CH₂-CH₂OH	CH₂-CH₂-CH₃	166,8°C
C₆H₅	C₆H₅	CH₂-CH₂OH	CH(CH₃)₂	171,6°C
C₆H₅	C₆H₅	CH₂-CH₂OH	(CH₂)₄CH₃	142,8°C
C₆H₅	C₆H₅	CH₂-CH₂OH		177,1°C
C₆H₅	C₆H₅	CH₂-CH₂OH		206°C

809840/1010

ORIGINAL INSPECTED



2813523

- 52 -



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Ar	Ar <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	- F., °C.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	210, 7°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	137, 5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	153, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	183°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	166, 3°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	157, 6°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	187, 7°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	150, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	202°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	187°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	172, 3°C

809840/1010

2813523

53

Ar	Ar <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	F, °C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	161, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	148, 5-149°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	150, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	182, 6°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	121, 2-122, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	116, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>2</sub> OH	166, 3°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>2</sub> OH	159, 2-162, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> OH	213, 2°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> OH	184, 7°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	184, 4°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	168, 1°C

809840/1010

ORIGINAL INSPECTED

$Ar^1$	$Ar^2$	R	$R^1$	$F^1, ^\circ C$
$C_6H_5$	$C_6H_5$	$CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_2-COOCH_2-CH_3$	135, 2°C
$C_6H_5$	$C_6H_5$	$CH_2-CH_2OH$	$CH_2-COOCH_2-CH_3$	169, 1°C
$C_6H_5$	$C_6H_5$	$CH_2-CH_2OH$	5-Cl-2-thienyl	164, 5°C
$C_6H_5$	$C_6H_5$	$CH_2-CH_2-CH_3$	5-Cl-2-thienyl	146, 3°C
$C_6H_5$	$C_6H_5$	$CH_2-CH_2OH$	$CH(CH_3)-COOC_2H_5$	159°C
$C_6H_5$	$C_6H_5$	$CH_2-CH_2-CH_3$	$CH(CH_3)-COOC_2H_5$	122°C

## B e i s p i e l 26

Ein Gemisch von 5,6 Teilen 3-[2-Amino-4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-phenyl]-amino-1-propanol, 2,8 Teilen Äthylbenzocoximidat-hydrochlorid und 50 Teilen Essigsäure wird zunächst etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur und danach 1 Stunde unter Rückflußtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Wasser gerührt. Das Gemisch wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol im Volumenverhältnis 98 : 2 als Laufmittel gereinigt. Die Fraktionen mit dem höchsten  $R_f$ -Wert werden gesammelt und das Laufmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird aus 35 Teilen 2,2'-Oxybispropan kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 1,8 Teile (24,8 %) 3-[5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-1-yl]-propyl]-acetat vom F. 111,5°C.

In ähnlicher Weise werden hergestellt:

3-[5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl]-propyl]-acetat vom F. 126,6°C durch Umsetzung von 3-[2-Amino-4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-phenyl]-amino-1-propanol mit Äthyläthanimidat-Hydrochlorid und

1-Butyl-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-benzimidazol-2-ylmethyl]-acetat vom F. 151,2°C durch Umsetzung von N<sup>1</sup>-Butyl-4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1,2-phenylen-diamin mit Äthyl-2-hydroxyäthanimidat-Hydrochlorid.

## B e i s p i e l 27

Ein Gemisch von 3,9 Teilen 4-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-N<sup>1</sup>-methyl-1,2-phenylendiamin, 2,5 Teilen 4-Chlorbenzaldehyd und 18 Teilen Nitrobenzol wird in einem Ölbad zunächst

- 1 1 Stunde bei 50°C und danach 1,5 Stunden bei 120°C gerührt.  
Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und etwa 15 Stun-  
den bei Raumtemperatur stehengelassen. Hierauf wird das Ge-  
misch mit etwa 100 Teilen Wasser versetzt und mit 10 n Salz-  
5 säure angesäuert. Das Produkt wird mit 2,2'-Oxybispropan ex-  
trahiert. Die wäßrige Phase wird mit Aktivkohle behandelt,  
die danach abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit 50prozentiger  
Natronlauge alkalisch gemacht. Sodann wird das Produkt mit  
Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewa-  
10 schen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand  
wird aus 35 Teilen 1,1'-Oxybisäthan umkristallisiert. Das  
Produkt wird abfiltriert, mit 1,1'-Oxybisäthan gewaschen  
und getrocknet. Ausbeute 1,3 Teile 2-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(di-  
phenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol  
15 vom F. 198,3°C.

## B e i s p i e l 28

Gemäß Beispiel 27 werden hergestellt:

- 20 2-(2-Chlorphenyl)-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-  
1-methyl-1H-benzimidazol; F. 216,6°C;

2-(3-Chlorphenyl)-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-  
1-methyl-1H-benzimidazol; F. 149,4°C;

25

5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-2-(2-me-  
thylphenyl)-1H-benzimidazol; F. 200,2°C

30

5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-2-(4-  
pyridinyl)-1H-benzimidazol; F. 149,6°C und

5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-(2-furanyl)-1-  
methyl-1H-benzimidazol-hemihydrat; F. 185,8°C.

35

## B e i s p i e l 29

- Ein Gemisch von 4,05 Teilen 1-[4-Fluorphenyl]-phenylmethyl]-  
piperazin, 3,9 Teilen 5-(Chlormethyl)-2-methyl-1-propyl-1H-  
benzimidazol, 4,8 Teilen Natriumcarbonat und 45 Teilen  
L N,N-Dimethylformamid wird 3 Stunden bei 50 bis 60°C gerührt. ]



1 Danach wird das N,N-Dimethylformamid abdestilliert und der  
Rückstand mit 100 Teilen Wasser versetzt. Das Produkt wird  
zweimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wer-  
den getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rück-  
5 stand wird in 2-Propanol in das Hydrochlorid umgewandelt. Das  
erhaltene Salz wird abfiltriert und die freie Base auf übli-  
che Weise mit Ammoniak in Wasser hergestellt. Das Produkt  
wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten  
Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Der er-  
10 haltene Rückstand wird aus 2,2'-Oxybispropan bei Raumtemperatur  
kristallisiert und getrocknet. Ausbeute: 4,8 Teile 5-{4-[4-  
Fluorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinylmethyl}-2-methyl-1-  
propyl-1H-benzimidazol vom F 105,1°C.

15 B e i s p i e l 30

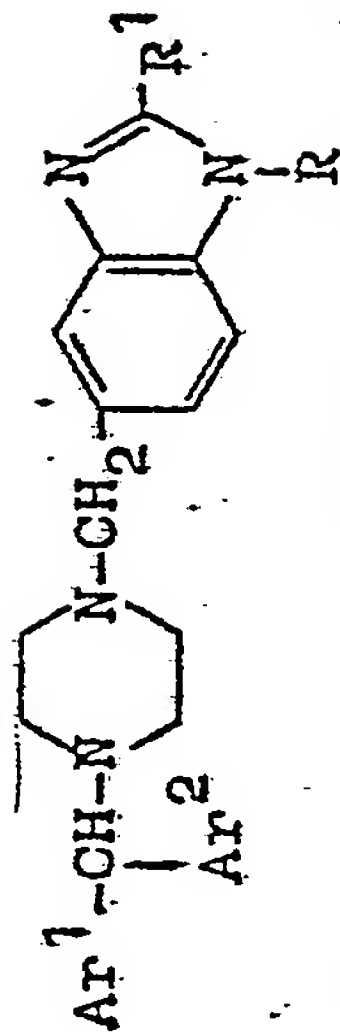
Gemäß Beispiel 29 werden bei Verwendung einer äquivalenten  
Menge der entsprechenden Ausgangsverbindung die in Tabelle  
VII aufgeführten Verbindungen der folgenden allgemeinen For-  
mel in Form der freien Base oder in Form des Säureadditions-  
20 salzes nach Behandlung der freien Base mit einer geeigneten  
Säure erhalten.

25



30

35

Tabelle VII



Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	Salz oder Base	F., °C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Base · H <sub>2</sub> O	129,4°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	3 HCl · H <sub>2</sub> O	227,7°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-pyridinyl	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	158,8°C
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	106,1°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	111,4°C
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-pyridinyl	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	3 HCl · H <sub>2</sub> O	230,1°C
2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	155,4°C
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	140,6°C
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	110,8°C
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Base	146,8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3 HCl	232,2°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3 HCl · 1/2 H <sub>2</sub> O	273,5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3 HCl · 1/2 H <sub>2</sub> O	230,7°C

35	Ar <sup>1</sup>	30	Ar <sup>2</sup>	25	R	20	R <sup>1</sup>	15	Salz oder Base	5	F., °C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H						3(COOH) <sub>2</sub>		131, 2°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H						2 <sup>1</sup> /2 (COOH) <sub>2</sub>		177, 7°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H				C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		3 HCl, H <sub>2</sub> O		242, 3°C
3-pyridinyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>				CH <sub>3</sub>		Base		134, 5°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				CH <sub>3</sub>		Base		129, 5°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>		Base		173, 6°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				CH <sub>3</sub>		Base		131, 6°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>		Base		169, 9°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		Base		147, 9°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		Base		129, 4°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H				CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		Base		167, 8°C
2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>				CH <sub>3</sub>		Base		112, 6°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>				CH <sub>3</sub>		Base		109, 1°C
2-thienyl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>				CH <sub>3</sub>		2(COOH) <sub>2</sub>		172, 8°C

## B e i s p i e l 31

1 Eine Lösung von 4 Teilen Natriumhydroxid in 50 Teilen Wasser  
wird unter Rühren mit 4,7 Teilen Methyl-5-[4-(diphenylmethyl)-  
1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}-carbammat  
5 versetzt und 3,5 Stunden unter Rückfluß gekocht und gerührt.  
Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und etwa 15 Stun-  
den stehengelassen. Anschließend wird das Gemisch mit 10 n  
Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird ab-  
filtriert, mit Wasser gewaschen und in Äthanol gekocht. Nach  
10 dem Abkühlen wird das Produkt abfiltriert mit Äthanol und  
2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet. Ausbeute:  
2,5 Teile 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-  
1H-benzimidazol-2-amin vom F. 267,5°C.

15 In ähnlicher Weise werden hergestellt:

5-[4-[(4-Fluorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinylmethyl]-1-  
methyl-1H-benzimidazol-2-amin; F. 235,3°C und

20 5-[4-[Bis-(4-fluorphenyl)-methyl]-1-piperazinylmethyl]-1-  
methyl-1H-benzimidazol-2-amin als Rückstand.

## B e i s p i e l 32

25 Ein Gemisch von 4,1 Teilen 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazi-  
nylmethyl]-1-äthyl-1H-benzimidazol, 1,2 Teilen Natriumamid und  
20 Teilen N,N-Dimethylanilin wird unter Rühren langsam  
auf 135°C erhitzt und danach 3 Stunden bei dieser Temperatur  
gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und in  
Wasser gegossen. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert.  
30 Der Extrakt wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der  
erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel  
mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol im Volumenver-  
hältnis 95 : 5 und einer geringen Menge Ammoniak als Laufmit-  
tel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt und das  
35 Laufmittel wird abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird  
aus Toluol kristallisiert. Das Produkt wird filtriert und ge-  
trocknet: Ausbeute: 1,5 Teile 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-pipe-

- 1 razinylmethyl-1-äthyl-1H-benzimidazol-2-amin vom F. 214,3°C.

### Beispiel 33

- Ein Gemisch von 4,1 Teilen 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazi-  
 5 nylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-amin und 25 Teilen Py-  
 ridin wird unter Rühren und Kühlung auf 0 bis 5°C tropfenwei-  
 se mit 0,79 Teilen Acetylchlorid versetzt. Nach vollständiger  
 Zugabe wird das Gemisch 1 Stunde bei 80°C gerührt. Sodann wird  
 das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, in Eiswas-  
 10 ser gegossen und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Das Produkt  
 wird mit Toluol extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewa-  
 schen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene  
 Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit  
 einem Gemisch von Chloroform und Methanol im Volumenverhält-  
 15 nis 95 : 5 als Laufmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen  
 werden gesammelt und das Laufmittel wird eingedampft. Der  
 erhaltene Rückstand wird aus 2-Propanol kristallisiert. Das  
 Produkt wird abfiltriert, mit 2-Propanol und 2,2'-Oxybispropan  
 gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 3 Teile N-{5-[4-(Diphe-  
 20 nylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}-  
 acetamid vom F. 202,5°C.

In ähnlicher Weise werden hergestellt:

- 25 N-{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-1H-  
 benzimidazol-2-yl}-acetamid; F. 125,7°C;

N-[5-{4-[4-Fluorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinylmethyl}-  
 1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-acetamid; F. 175,1°C;

30

N-[5-{4-Bis-[4-fluorphenyl)-methyl]-1-piperazinylmethyl}-1-  
 methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-acetamid; F. 198,5°C.

### Beispiel 34

- 35 Ein Gemisch von 1,9 Teilen 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazi-  
 nylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-methanol, 1,55 Teilen  
 Essigsäureanhydrid und 45 Teilen Toluol wird 2 Stunden



- 1 unter Rückfluß gekocht und gerührt. Danach wird das Reak-  
tionsgemisch abgekühlt, mit verdünntem Ammoniak gewaschen  
und in die Phasen aufgetrennt. Die organische Phase wird ge-  
trocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus  
5 einem Gemisch von Toluol und 2,2'-Oxybispropan im Volumenver-  
hältnis 20 : 20 kristallisiert. Das erhaltene Produkt wird  
abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 1,5 Teile (74,4 % )  
{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benz-  
imidazol-2-ylmethyl}-acetat vom F. 201,1°C.

10

## B e i s p i e l 35

Gemäß Beispiel 34 werden bei Verwendung des entsprechenden  
Alkohols folgende Acetate erhalten:

- 15 {5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-äthyl-1H-benz-  
imidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 159,9°C;

{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-propyl-1H-benz-  
imidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 138,6°C;

20

{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-(1-methyläthyl)-  
1H-benzimidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 142,1°C;

25 {5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-(2-methylpro-  
pyl)-1H-benzimidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 238,9°C (Zers.);

30 {5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-pentyl-1H-  
benzimidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 148,4 bis 153,2°C;

- 35 {5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-hexyl-1H-benz-  
imidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 144,7°C;

{1-Cyclopropyl-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-  
1H-benzimidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 142,4°C;

35

{1-Cyclopentyl-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-  
benzimidazol-2-ylmethyl}-acetat; F. 190,2 bis 193,2°C;

1 [2-{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-benzimidazol-1-yl}-äthyl]-acetat; F. 152,2°C;

5 [2-{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl}-äthyl]-acetat; F. 158°C;

[2-{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-1-yl}-äthyl]-acetat; F. 141,3°C und

10 [3-{2-(Acetyloxymethyl)-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-benzimidazol-1-yl}-propyl]-acetat; F. 100,8°C.

#### B e i s p i e l 36

15 Ein Gemisch von 8,8 Teilen {5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-benzimidazol-2-ylmethyl}-benzoat und 120 Teilen Methanol wird unter Rühren mit 13,5 Teilen 50prozentiger Natronlauge versetzt und bei Rückflußtemperatur 30 Minuten gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand in Wasser gerührt. Das Produkt wird mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol im Volumenverhältnis 90 : 10 als Laufmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden eingesammelt und das Laufmittel wird abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird aus 25 45 Teilen Toluol kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4 Teile (57 %) 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-benzimidazol-2-methanol vom F. 137,1°C.

30

#### B e i s p i e l 37

Ein Gemisch von 4,1 Teilen 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-amin, 1 Teil 1-Isocyanatobutan und 180 Teilen Tetrahydrofuran wird etwa 60 Stunden 35 unter Rückfluß gekocht und gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert und das

1 Filtrat eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulen-  
 chromatographisch an Kieselgel mit einem Gemisch von Chloro-  
 form und Methanol im Volumenverhältnis 95 : 5 als Laufmit-  
 5 tel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt und das  
 Laufmittel wird abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird  
 aus Äthanol kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert, mit  
 Äthanol und mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet  
 Ausbeute: 3,4 Teile (66,7 %) N-Butyl-N'-{5-[4-(diphenyl-  
 10 methyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}-  
 harnstoff vom F. 195,8°C.

In ähnlicher Weise wird hergestellt:

15 N-Butyl-N'-{5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-  
 äthyl-1H-benzimidazol-2-yl}-harnstoff vom F. 186,4°C.

#### B e i s p i e l 38

Eine Lösung von 4,4 Teilen 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-pipera-  
 zinylmethyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-1-äthanol in 25 Teilen  
 20 Pyridin wird unter Rühren tropfenweise mit 1,3 Teilen Methan-  
 sulfonylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das  
 Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das  
 Pyridin abdestilliert und der Rückstand mit 250 Teilen Wasser  
 versetzt. Das Produkt wird dreimal mit Toluol extrahiert.  
 25 Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert und ein-  
 gedampft. Der erhaltene Rückstand wird in einer kleinen Menge  
 2,2'-Oxybispropan gerührt. Sodann wird das feste Produkt ab-  
 filtriert und getrocknet. Ausbeute: 4,4 Teile (84,8 %)  
 30 [2-{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-methyl-1H-  
 benzimidazol-1-yl}-äthyl]-methansulfonat vom F. 162,4°C.

#### B e i s p i e l 39

Ein Gemisch von 5,03 Teilen 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-pipera-  
 zinylmethyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-1-äthanol und 75 Teilen  
 35 Chloroform wird unter Rühren durch Einleiten von gasförmigem  
 Chlorwasserstoff angesäuert und anschließend bei Raumtempera-  
 tur tropfenweise mit 2,4 Teilen Thionylchlorid versetzt.

1 Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch 20 Minuten bei  
Rückflußtemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch  
eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 Teilen Wasser versetzt  
und mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht. Das Pro-  
5 dukt wird mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit  
Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der  
erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel  
mit einem Gemisch von Chloroform und Methanol im Volumenver-  
hältnis 95 : 5 als Laufmittel gereinigt. Die reinen Frak-  
10 tionen werden gesammelt und das Laufmittel wird abdestil-  
liert. Der erhaltene Rückstand wird aus Toluol kristalli-  
siert. Das Produkt wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute:  
3,1 Teile 1-(2-Chloräthyl)-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl-  
methyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol vom F. 173,8 bis 179,6°C.

15

In ähnlicher Weise wird hergestellt:

1-(2-Chloräthyl)-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-  
benzimidazol; F. 206,3°C.

20

#### B e i s p i e l 40

Eine Lösung von 0,127 Teilen Natrium in 20 Teilen Methanol  
wird unter Rühren mit 0,61 Teilen Benzolthiol versetzt.  
Das erhaltene Gemisch wird einige Minuten gerührt und danach  
25 wird das Methanol abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird  
in 18 Teilen Toluol aufgenommen und erneut eingedampft. Der  
Rückstand wird in 22,5 Teilen N,N-Dimethylformamid gelöst  
und auf einmal mit 2,6 Teilen [2-{5-[4-(Diphenylmethyl)-1-  
piperazinylmethyl]-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl}-äthyl]-methan-  
30 sulfonat versetzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten  
bei Raumtemperatur gerührt. Das N,N-Dimethylformamid wird ab-  
destilliert und der Rückstand wird mit 100 Teilen Wasser ver-  
setzt. Das Produkt wird zweimal mit Methylenchlorid extra-  
hiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert  
35 und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus 2-Propanol  
kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert und getrocknet.



1 Ausbeute: 2,4 Teile (90,1 % 5-[4-(Diphenylmethyl)-1-pipera-  
zinylmethyl]-2-methyl-1-[2-(phenylthio)-äthyl]-1H-benzimida-  
zol vom F. 170,3°C.

5 In ähnlicher Weise werden hergestellt:

5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-2-phenyl-1-[2-  
(phenylthio)-äthyl]-1H-benzimidazol vom F. 118 bis 125°C  
10 durch Umsetzung von 1-(2-Chloräthyl)-5-[4-(diphenylmethyl)-1-  
piperazinylmethyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol mit Benzolthiol und

5-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-[2-(phenylthio)-  
äthyl]-1H-benzimidazol vom F. 172°C durch Umsetzung von  
15 1-(2-Chloräthyl)-5-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1H-  
benzimidazol mit Benzolthiol.

#### B e i s p i e l 41

2 Teile einer Lösung von 2 Teilen Thiophen in 40 Teilen Äthanol  
werden mit 9 Teilen 5-[1-Chlor-2-[4-(diphenylmethyl)-1-pipe-  
20 razinyl]-äthyl]-1-äthyl-2-methyl-1H-benzimidazol-trihydrochlo-  
rid und 240 Teilen Methanol versetzt. Das erhaltene Gemisch  
wird bei Normaldruck und Raumtemperatur mit 4 Teilen 10pro-  
zentigem Palladium auf Aktivkohle als Katalysator hydriert.  
Nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der  
25 Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der er-  
haltene Rückstand wird in 100 Teilen Wasser aufgenommen und  
mit Ammoniak alkalisch gemacht. Das Produkt wird zweimal mit Me-  
thylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden ge-  
30 trocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand  
wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Gemisch  
von Chloroform und Methanol im Volumenverhältnis 95 : 5 als  
Laufmittel gereinigt. Die reinen Fraktionen werden gesammelt  
und das Laufmittel wird abdestilliert. Der erhaltene Rück-  
35 stand wird aus 2-Propanol kristallisiert. Das Produkt wird ab-  
filtriert und getrocknet. Ausbeute: 2,4 Teile (35,5 %)  
5-[2-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-äthyl]-1-äthyl-2-  
methyl-1H-benzimidazol-monohydrat vom F. 95 bis 105°C.



- 65 -  
- 67.

1 In ähnlicher Weise werden hergestellt:

5- $\{2-[4-(\text{Diphenylmethyl})-1\text{-piperazinyl}]/\text{-äthyl}\}$ -2-methyl-1-propyl-1H-benzimidazol; F. 115,6°C;

5

5- $\{2-[4-(\text{Diphenylmethyl})-1\text{-piperazinyl}]/\text{-äthyl}\}$ -2-äthyl-1-propyl-1H-benzimidazol-Trihydrochlorid; F. 261,2°C und

10 5- $\{2-[4-(\text{Diphenylmethyl})-1\text{-piperazinyl}]/\text{-äthyl}\}$ -1,2-dipropyl-1H-benzimidazol-Trihydrochlorid; F. 250 bis 255°C.

#### B e i s p i e l 42

Ein Gemisch von 5,03 Teilen 5- $[4-(\text{Diphenylmethyl})-1\text{-piperazinylmethyl}]/$ -2-phenyl-1H-benzimidazol-1-äthanol und  
15 50 Teilen Pyridin wird unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit 3 Teilen Benzoylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird mit Wasser versetzt. Das Produkt wird mit Methylenchlorid  
20 extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus 20 Teilen 2-Propanol kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert, mit 2-Propanol und 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4 Teile (66,5 %)  $[2-\{5-[4-(\text{Diphenylmethyl})-1\text{-piperazinylmethyl}]/$ -2-phenyl-1H-benzimidazol-1-yl $\}$ -äthyl]-benzoat vom F. 164,1°C.  
25

In ähnlicher Weise wird hergestellt:

30  $[2-\{5-[4-(\text{Diphenylmethyl})-1\text{-piperazinylmethyl}]/$ -1H-benzimidazol-1-yl $\}$ -äthyl]-benzoat-2-propanolat (2:1); F. 214,6°C.

35

ORIGINAL INSPECTED

809840/1010